

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

07.37988

21 **EXPEDIENTE No**

54 **TITULO** COMPUESTOS PARA LA PRODUCCION DE IMAGENES POR PERFUSION MIOCARDIAL

51 **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K51/04

71 **SOLICITANTE** BRISTOL-MY RS SQUIBB PHARMA COMPANY

DOMICILIO PRINCETON NEW JERSEY ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 **APODERADO** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22 **SANTAFE DE BOGOTA, D C**

ca 19 06 2007

Publicado en

SS

PETITORIO

AS: 103.448



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-037988-00000-0000

Fecha: 2007-04-17 16:22:40 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eje: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 144

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BRISTOL - MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY

Dirección: P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax

E-mail

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Cra. 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 80 410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Ajay PUROHIT, David S. CASEBIER

Dirección: 33 Country Village Lane, Sudbury, Massachusetts 01776, Estados Unidos de América; 161 Ember Lane, Carlisle, Massachusetts 01741, Estados Unidos de América (respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/036275

Fecha 11-10-2005

Publicación Internacional No. WO/2006/044280 A1

Fecha 27-04-2006

6 Título (54): COMPUESTOS PARA LA PRODUCCION DE IMAGENES POR PERFUSION MIOCARDIAL

7 Clasificación Internacional (51) A61K 51/04

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

18-10-2004

(31) Número de Solicitud

60/619.678

9 Comprobante de pago No. 07-18.598

Fecha 17-04-2007

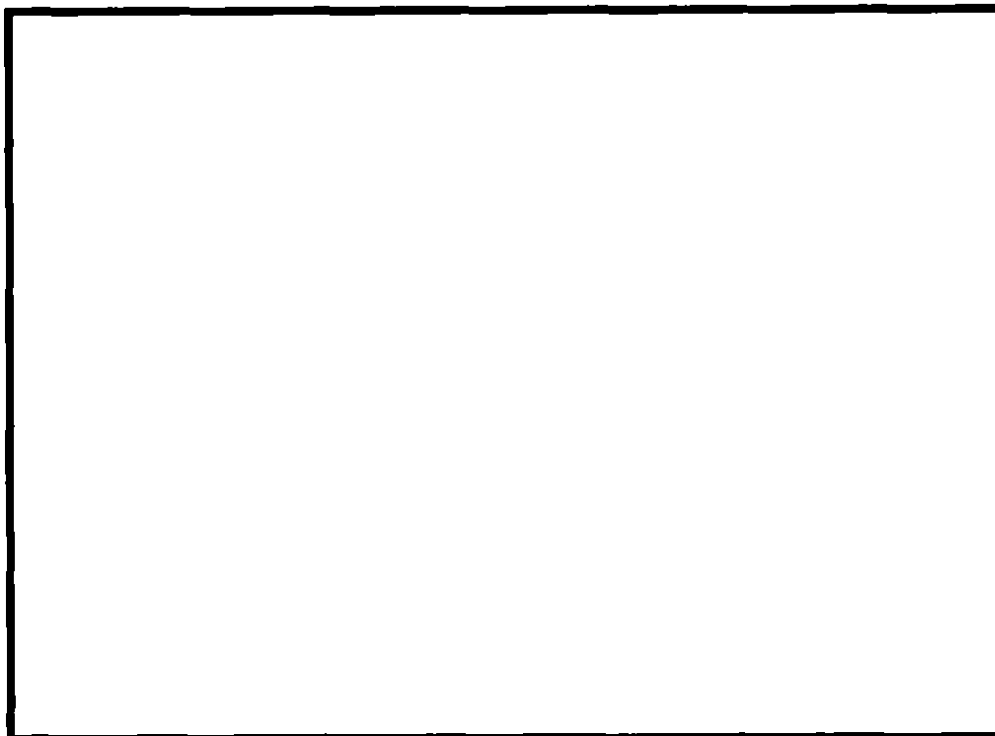
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$482.000.00
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Declaraciones publicadas bajo la Regla PCT 4.17.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos y listado de Secuencias)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Documentos PCT
Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA: *Juan Pablo Cadena*

C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57482 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTES. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY

DOMICILIO PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO COMPUESTOS PARA LA PRODUCCION DE IMAGENES POR PERFUSION MIOCARDIAL

CLASIFICACION _____

EXPEDIENTE No. _____ FECHA DE SOLICITUD _____ ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____ FECHA DE CONCESION _____ VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____

PRIORROGA _____ CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTOR (ES) AJAY PUROHIT, DAVID S. CASEBIER

OTROS _____

OFICINA DE COMUNICACIONES

As 103.448
32

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 806176089-2

TIPO OFICIAL DE CAJA : 07 - 18,598
FECHA : MARZO 5 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-037988-00000-0000
Fecha: 2007-04-17 18:22:40 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 144

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
BRIDAR & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	59310738	05/03/2007	36,230,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

24
5

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 April 2006 (27.04.2006)

PCT

(10) International Publication Number

WO 2006/044280 A1

(51) International Patent Classification⁷: H01L 21/3205,
214763

(21) International Application Number:

PCT/US2005/036275

(22) International Filing Date: 11 October 2005 (11.10.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60619,678

18 October 2004 (18.10.2004)

US

(71) Applicant (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY [US/US]; Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): PUROHIT, Ajay [US/US]; 33 Country Village Lane, Sudbury, Massachusetts 01776 (US). CASEBIEB, David S. [US/US]; 161 Erber Lane, Carlisle, Massachusetts 01741 (US).

(74) Agents: MINGO, Pamela et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AB, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2006/044280 A1

(54) Title: COMPOUNDS FOR MYOCARDIAL PERFUSION IMAGING

(57) Abstract: The present disclosure is directed to compounds comprising imaging moieties and their use for diagnosing certain disorders.

COMPOUNDS FOR MYOCARDIAL PERFUSION IMAGING

The present disclosure is generally directed to compounds comprising imaging moieties and their use for diagnosing certain disorders.

Mitochondria are membrane-enclosed organelles distributed through the cytosol of most eukaryotic cells and are particularly concentrated in myocardium tissue. There are a variety of enzymes found in the mitochondria that catalyze the oxidation of organic matter releasing energy in the process. One such enzyme, MC-1 ("mitochondrial complex 1" or "complex I"), plays a major role in this process.

It has been recognized that interrupting the normal function of mitochondria (e.g., by binding to MC-1) could advantageously concentrate certain compounds in the mitochondria, and hence in the mitochondria-rich myocardium tissue. If these compounds were bound to an imaging moiety such a build-up could be detected, thereby providing valuable diagnostic markers for myocardial perfusion imaging, a technique that evaluates regional myocardial blood flow and viability under stress and rest conditions.

In one embodiment the present disclosure provides a compound of formula (I)



(I),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R¹ and R² are alkoxy optionally substituted with an imaging moiety; or

R¹ and R², together with the carbon atoms to which they are attached, form a six-membered aromatic ring containing zero or one nitrogen atoms optionally substituted with alkoxy or an imaging moiety; wherein the alkoxy is further optionally substituted with an imaging moiety; and

R³ and R⁴ are independently alkenyl, alkyl, alkynyl, aryloxyalkyl, or arylalkyl, wherein the alkenyl, the alkyl, the alkynyl, and the alkyl part of the aryloxyalkyl and the arylalkyl are each optionally substituted with an imaging moiety, and wherein the aryl part of the aryloxyalkyl and the arylalkyl are optionally

7e

substituted with alkoxy, a second alkyl group, or an imaging moiety, wherein the alkoxy and the second alkyl group are each optionally substituted with an imaging moiety;

provided that at least one imaging moiety is present.

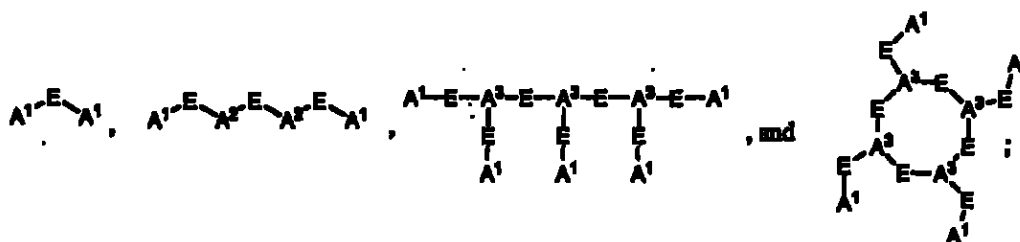
- 5 In another embodiment the imaging moiety is selected from a radioisotope for nuclear medicine imaging, a paramagnetic species for use in MRI imaging, an echogenic entity for use in ultrasound imaging, a fluorescent entity for use in fluorescence imaging, and a light-active entity for use in optical imaging.

- In another embodiment the imaging moiety is a paramagnetic species for use in MRI imaging, wherein the paramagnetic species is selected from Gd^{3+} , Fe^{3+} , In^{3+} , and Mn^{2+} .

In another embodiment the imaging moiety is an echogenic entity for use in ultrasound imaging, wherein the echogenic entity is a fluorocarbon encapsulated surfactant microsphere.

- 15 In another embodiment the imaging moiety is a radioisotope for nuclear medicine imaging wherein the radioisotope is selected from ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{99m}Tc , ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , and ^{68}Ga . In another embodiment the radioisotope is ^{18}F . In another embodiment the radioisotope is ^{99m}Tc .

- In another embodiment the present disclosure provides an imaging agent comprising a compound of formula (I) and a metal bonding unit having a formula selected from



wherein

- 25 each A^1 is independently selected from a bond to the compound of formula (I), $-NR^5R^6$, $-SH$, $-S(Pg)$, $-OH$, $-PR^5R^6$, and $-P(O)R^7R^8$;
 each A^2 is independently selected from S, O, and PR^5 ;
 A^3 is N;

each E is independently selected from C₁₋₁₀alkylene substituted with 0-3 R⁹ groups, C₆₋₁₀arylene substituted with 0-3 R⁹ groups, C₃₋₁₀cycloalkylene substituted with 0-3 R⁹ groups, heterocyclyl-C₁₋₁₀alkylene substituted with 0-3 R⁹ groups, C₄₋₁₀aryl-C₁₋₁₀alkylene substituted with 0-3 R⁹ groups, and heterocyclyl substituted with 0-3 R⁹ groups;

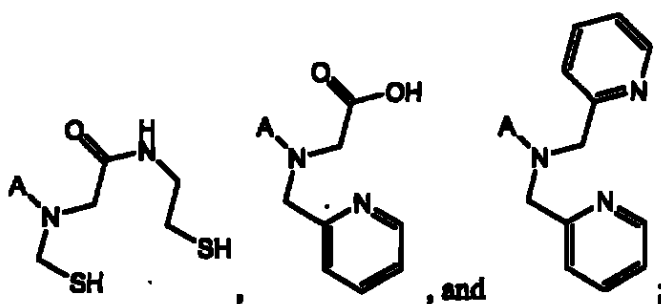
R⁵ and R⁶ are each independently selected from a bond to the compound of formula (I), C₁₋₁₀alkyl substituted with 0-3 R⁸ groups, C₆₋₁₀aryl substituted with 0-3 R⁸ groups, C₃₋₁₀cycloalkyl substituted with 0-3 R⁸ groups, heterocyclyl-C₁₋₁₀alkyl substituted with 0-3 R⁸ groups, and heterocyclyl substituted with 0-3 R⁸ groups;

R⁷ and R⁸ are each independently selected from a bond to the compound of formula (I), C₁₋₁₀alkyl substituted with 0-3 R⁹ groups, C₆₋₁₀aryl substituted with 0-3 R⁹ groups, C₃₋₁₀cycloalkyl substituted with 0-3 R⁹ groups, heterocyclyl-C₁₋₁₀alkyl substituted with 0-3 R⁹ groups, C₆₋₁₀aryl-C₁₋₁₀alkyl substituted with 0-3 R⁹ groups, heterocyclyl substituted with 0-3 R⁹ groups, and hydroxy;

each R⁹ is independently selected from a bond to the compound of formula (I), C₂₋₄alkenyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxycarbonyl, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylcarbonyl, amino, cyano, C₃₋₆cycloalkyl, formyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, nitro, and oxo; and

Pg is a thiol protecting group; provided at least one bond to the compound of formula (I) is present.

In another embodiment the present disclosure provides a complex comprising a compound of formula (I) and a metal bonding unit having a formula selected from

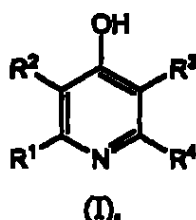


wherein A is a bond to the compound of formula (I). In another embodiment the imaging moiety is ^{99m}Tc.

In another embodiment the present disclosure provides a composition comprising a compound of formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

In another embodiment the present disclosure provides a method of imaging myocardial perfusion in a patient, the method comprising:

- (a) administering to a patient a compound of formula (I)



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R^1 and R^2 are alkoxy optionally substituted with an imaging moiety; or

R^1 and R^2 , together with the carbon atoms to which they are attached, form a six-membered aromatic ring containing zero or one nitrogen atoms optionally substituted with alkoxy or an imaging moiety; wherein the alkoxy is further optionally substituted with an imaging moiety; and

R^3 and R^4 are independently alkenyl, alkyl, alkynyl, aryloxyalkyl, or arylalkyl, wherein the alkenyl, the alkyl, the alkynyl, and the alkyl part of the aryloxyalkyl and the arylalkyl are each optionally substituted with an imaging moiety, and wherein the aryl part of the aryloxyalkyl and the arylalkyl are optionally substituted with alkoxy, a second alkyl group, or an imaging moiety, wherein the alkoxy and the second alkyl group are each optionally substituted with an imaging moiety;

provided that at least one imaging moiety is present; and

- (b) acquiring an image of a site of concentration of the compound in the patient by a diagnostic imaging technique.

In another embodiment the imaging moiety is a radioisotope for nuclear medicine imaging, a paramagnetic species for use in MRI imaging, an echogenic entity for use in ultrasound imaging, a fluorescent entity for use in fluorescence imaging, or a light-active entity for use in optical imaging.

In another embodiment the imaging moiety is a paramagnetic species for use in MRI imaging, wherein the paramagnetic species is selected from Gd^{3+} , Fe^{3+} , In^{3+} , and Mn^{2+} .

10 In another embodiment the imaging moiety is an echogenic entity for use in ultrasound imaging, wherein the echogenic entity is a fluorocarbon encapsulated surfactant microsphere.

In another embodiment the imaging moiety is a radioisotope for nuclear
5 medicine imaging wherein the radioisotope is selected from ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , and ^{68}Ga . In another embodiment the radioisotope is ^{18}F . In another embodiment the radioisotope is $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

All patents, patent applications, and literature references cited in the
specification are herein incorporated by reference in their entirety. In the case of
10 inconsistencies, the present disclosure, including definitions, will prevail.

As used in the present specification, the following terms have the meanings indicated:

As used herein, the singular forms "a", "an", and "the" include plural
reference unless the context clearly dictates otherwise.

15 The number of carbon atoms in any particular group is denoted before the recitation of the group. For example, the term " $\text{C}_{6-10}\text{arylene}$ " denotes an arylene group containing from six to ten carbon atoms, and the term " $\text{C}_{6-10}\text{aryl-C}_{1-10}\text{alkylene}$," refers to an aryl group of six to ten carbon atoms attached to an alkylene group of one to ten carbon atoms.

20 The term "alkenyl," as used herein, refers to a straight or branched chain group of two to sixteen carbon atoms containing at least one carbon-carbon double bond.

The term "alkoxy," as used herein, refers to an alkyl group attached to the
parent molecular moiety through an oxygen atom.

25 The term "alkoxycarbonyl," as used herein, refers to an alkoxy group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "alkyl," as used herein, refers to a group derived from a straight or
branched chain saturated hydrocarbon containing from one to sixteen carbon atoms.

30 The term "alkylcarbonyl," as used herein, refers to an alkyl group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "alkylene," as used herein, refers to a divalent group of two to
sixteen carbon atoms derived from a straight or branched chain saturated

11/10

hydrocarbon.

The term "alkynyl," as used herein, refers to a straight or branched chain hydrocarbon of two to sixteen carbon atoms containing at least one carbon-carbon triple bond.

5 The term "amino," as used herein, refers to $-NH_2$.

The term "aryl," as used herein, refers to a phenyl group, or a bicyclic fused ring system wherein one or more of the rings is a phenyl group. Bicyclic fused ring systems consist of a phenyl group fused to a monocyclic cycloalkenyl group, a monocyclic cycloalkyl group, or another phenyl group. The aryl groups of the present invention can be attached to the parent molecular moiety through any substitutable carbon atom in the group. Representative examples of aryl groups include, but are not limited to, indanyl, indenyl, naphthyl, phenyl, and tetrahydronaphthyl.

15 The term "arylalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one or two aryl groups.

The term "arylalkylene," as used herein, refers to a divalent arylalkyl group, where one point of attachment to the parent molecular moiety is on the aryl portion and the other is on the alkyl portion.

The term "arylene," as used herein, refers to a divalent aryl group.

20 The term "aryloxy," as used herein, refers to an aryl group attached to the parent molecular moiety through an oxygen atom.

The term "aryloxyalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one or two aryloxy groups.

The term "carbonyl," as used herein, refers to $-C(O)-$.

25 The term "cyano," as used herein, refers to $-CN$.

The term "cycloalkenyl," as used herein, refers to a non-aromatic, partially unsaturated monocyclic, bicyclic, or tricyclic ring system having three to fourteen carbon atoms and zero heteroatoms. Representative examples of cycloalkenyl groups include, but are not limited to, cyclohexenyl, octahydronaphthalenyl, and norbornenyl.

30 The term "cycloalkyl," as used herein, refers to a saturated monocyclic, bicyclic, or tricyclic hydrocarbon ring system having three to fourteen carbon atoms

and zero heteroatoms. Representative examples of cycloalkyl groups include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclopentyl, bicyclo[3.1.1]heptyl, and adamantyl.

The term "cycloalkylene," as used herein, refers to a divalent cycloalkyl group.

5 The term "dialkylamino," as used herein, refers to $-NR^xR^y$, wherein R^x and R^y are each alkyl groups.

The term "formyl," as used herein, refers to $-CHO$.

The terms "halo," and "halogen," as used herein, refer to F, Cl, Br, and I.

10 The term "haloalkoxy," as used herein, refers to a haloalkyl group attached to the parent molecular moiety through an oxygen atom.

The term "haloalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted by one, two, three, or four halogen atoms.

The term "heterocyclyl," as used herein, refers to a five-, six-, or seven-membered ring containing one, two, or three heteroatoms independently selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur. The five-membered ring has zero to two double bonds and the six- and seven-membered rings have zero to three double bonds. The term "heterocyclyl" also includes bicyclic groups in which the heterocyclyl ring is fused to a phenyl group, a monocyclic cycloalkenyl group, a monocyclic cycloalkyl group, or another monocyclic heterocyclyl group. The heterocyclyl groups of the present invention can be attached to the parent molecular moiety through a carbon atom or a nitrogen atom in the group. Examples of heterocyclyl groups include, but are not limited to, benzothienyl, furyl, imidazolyl, indolyl, indolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, morpholyl, oxazolyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrrolidinyl, pyrrolopyridinyl, pyrrolyl, thiazolyl, thienyl, and thiomorpholyl.

15
20
25

The term "heterocyclylalkyl," as used herein, refers to a heterocyclyl group attached to the parent molecular moiety through an alkyl group.

The term "heterocyclylalkylene," as used herein, refers to a divalent heterocyclylalkyl group, where one point of attachment to the parent molecular moiety is on the heterocyclyl portion and the other is on the alkyl portion.

30

The term "hydroxy," as used herein, refers to $-OH$.

The term "nitro," as used herein, refers to $-NO_2$.

The term "oxo," as used herein, refers to =O.

The term "Pg," as used herein, refers to a thiol protecting group. Exemplary thiol protecting groups include those listed in Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York (1991). Any thiol protecting group known in the art may be used. Examples of thiol protecting groups include, but are not limited to, acetamidomethyl, benzamidomethyl, 1-ethoxyethyl, benzoyl, and triphenylmethyl.

The term "imaging moiety," as used herein, refers to a portion of a molecule that allows for the generation of diagnostic images. The techniques used to generate diagnostic images are known to those of ordinary skill in the art. Examples of imaging agents include, but are not limited to, radioisotopes for nuclear medicine imaging, radioisotopes for X-ray CT imaging, paramagnetic species for use in MRI imaging, echogenic entities for use in ultrasound imaging, fluorescent entities for use in fluorescence imaging, and light-active entities for use in optical imaging.

Examples of nuclear medicine imaging moieties include ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , and ^{68}Ga . ^{11}C -Palmitate has been used to probe fatty acid oxidation and ^{11}C -acetate has been used to assess oxidative metabolism in the myocardium (*Circulation* 1987, 76, 687-696). ^{13}N -Ammonia has been used widely to image myocardial perfusion (*Circulation* 1989, 80, 1328-1337). Agents containing ^{18}F have been used as imaging agents for hypoxia and cancer (*Drugs of the Future* 2002, 27, 655-667). The iodinated agents 15-(p-(^{123}I)-iodophenyl)-pentadecanoic acid and 15-(p-(^{123}I)-iodophenyl)-3(R,S)-methylpentadecanoic acid have been used for imaging myocardial metabolism.

Further examples of imaging moieties include X-ray absorbing or "heavy" atoms of atomic number 20 or higher. A frequently used heavy atom in X-ray imaging agents is iodine. Recently, X-ray imaging agents comprised of metal chelates and polychelates comprised of a plurality of metal ions have been disclosed (see U.S. Patent Ser. Nos. 5,417,959 and 5,679,810). More recently, multinuclear cluster complexes have been disclosed as X-ray imaging agents (see U.S. Patent Ser. No. 5,804,161; WO91/14460; and WO92/17215). Representative metals include Re, Sm, Ho, Lu, Pm, Y, Bi, Pd, Gd, La, Au, Yb, Dy, Cu, Rh, Ag, and Ir.

14, 13

MRI imaging agents may contain one or more paramagnetic metal ions. The ions may be present in the form of metal chelates, complexes, or metal oxide particles. Examples of chelators for paramagnetic metal ions in MRI imaging agents are described in U.S. Patent Ser. Nos. 5,412,148 and 5,760,191. Examples of
5 polychelants useful for complexing more than one paramagnetic metal ion are found in U.S. Patent Ser. Nos. 5,801,228; 5,567,411; and 5,281,704. U.S. Patent Ser. No. 5,520,904 describes particulate compositions comprised of paramagnetic metal ions for use as MRI imaging agents. Examples of metals include Gd^{3+} , Fe^{3+} , In^{3+} , and Mn^{2+} .

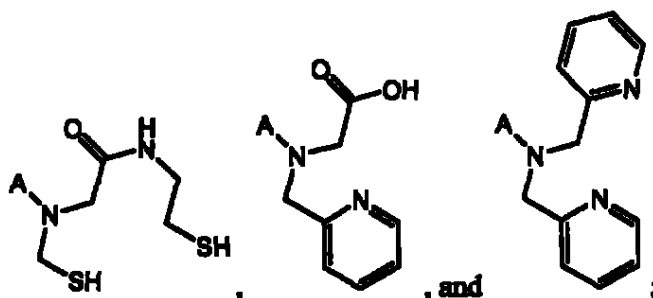
10 The ultrasound imaging agents may comprise a microbubble of a biocompatible gas, a liquid carrier, and a surfactant microsphere. As used herein, the term "liquid carrier" means aqueous solution and the term "surfactant" means any amphiphilic material which may produce a reduction in interfacial tension in a solution. A list of suitable surfactants for forming surfactant microspheres is
15 disclosed, for example, in EP0727225A2. The term "surfactant microsphere" includes microspheres, nanospheres, liposomes, vesicles, and the like. The biocompatible gas can be any physiologically accepted gas, including, for example, air or a fluorocarbon, such as a C_3-C_7 perfluoroalkane, which provides the difference in echogenicity and thus the contrast in ultrasound imaging. The gas may be
20 encapsulated, contained, or otherwise constrained in or by the microsphere to which is attached the remainder of the molecule. The attachment can be covalent, ionic, or by van der Waals forces. Specific examples of such contrast agents include, for example, lipid encapsulated perfluorocarbons with a plurality of tumor neovasculature receptor binding peptides, polypeptides, or peptidomimetics.
25 Examples of gas filled imaging moieties include those found in U.S. Patent Application Ser. No. 09/931,317, filed August 16, 2001, and U.S. Patent Ser. Nos. 5,088,499; 5,547,656; 5,228,446; 5,585,112; and 5,846,517.

The term "microbubbles," as used herein, refer to vesicles which are generally characterized by the presence of one or more membranes or walls surrounding an
30 internal void that is filled with a gas or precursor thereto. Exemplary microbubbles include, for example, liposomes, micelles, and the like.

15 15/5p

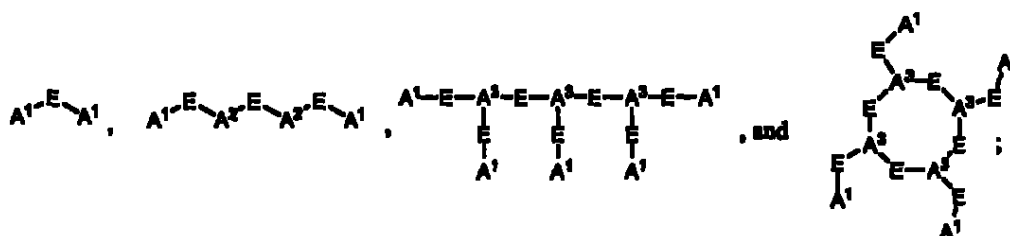
"Ancillary" or "co-ligands" are ligands that may be incorporated into a radiopharmaceutical during its synthesis. They may serve to complete the coordination sphere of the radionuclide together with the chelator or radionuclide bonding unit of the reagent. For radiopharmaceuticals comprised of a binary ligand system, the radionuclide coordination sphere may be composed of one or more chelators or bonding units from one or more reagents and one or more ancillary or co-ligands, provided that there are a total of two types of ligands, chelators, or bonding units. For example, a radiopharmaceutical comprised of one chelator or bonding unit from one reagent and two of the same ancillary or co-ligands and a radiopharmaceutical comprised of two chelators or bonding units from one or two reagents and one ancillary or co-ligand are both considered to be comprised of binary ligand systems. For radiopharmaceuticals comprised of a ternary ligand system, the radionuclide coordination sphere may be composed of one or more chelators or bonding units from one or more reagents and one or more of two different types of ancillary or co-ligands, provided that there are a total of three types of ligands, chelators, or bonding units. For example, a radiopharmaceutical comprised of one chelator or bonding unit from one reagent and two different ancillary or co-ligands is considered to be comprised of a ternary ligand system. Ancillary or co-ligands useful in the preparation of radiopharmaceuticals and in diagnostic kits useful for the preparation of said radiopharmaceuticals may be comprised of one or more oxygen, nitrogen, carbon, sulfur, phosphorus, arsenic, selenium, and tellurium donor atoms. A ligand can be a transfer ligand in the synthesis of a radiopharmaceutical and also serve as an ancillary or co-ligand in another radiopharmaceutical. Whether a ligand is termed a transfer or ancillary or co-ligand depends on whether the ligand remains in the radionuclide coordination sphere in the radiopharmaceutical, which is determined by the coordination chemistry of the radionuclide and the chelator or bonding unit of the reagent or reagents.

The terms "chelator" and "bonding unit," as used herein, refer to a group on a reagent that binds to a metal ion through the formation of chemical bonds with one or more donor atoms. Examples of chelators are described in U.S. Patent Ser. No. 6,511,648. In one example of the present disclosure the bonding unit is selected from



wherein A is a bond to the compound of formula (I). The synthesis of these compounds is disclosed in WO03/086476.

In another example of the present disclosure the bonding unit is selected from



5

wherein

each A^1 is independently selected from a bond to the compound of formula (I), $-NR^5R^6$, $-SH$, $-S(Pg)$, $-OH$, $-PR^5R^6$, and $-P(O)R^7R^8$;

10 each A^2 is independently selected from S, O, and PR^5 ;

A^3 is N;

each E is independently selected from C_{1-10} alkylene substituted with 0-3 R^9 groups, C_{6-10} arylene substituted with 0-3 R^9 groups, C_{3-10} cycloalkylene substituted with 0-3 R^9 groups, heterocyclyl- C_{1-10} alkylene substituted with 0-3 R^9 groups, C_{6-10} aryl- C_{1-10} alkylene substituted with 0-3 R^9 groups, and heterocyclyl substituted with 0-3 R^9 groups;

15 R^5 and R^6 are each independently selected from a bond to the compound of formula (I), C_{1-10} alkyl substituted with 0-3 R^8 groups, C_{6-10} aryl substituted with 0-3 R^8 groups, C_{3-10} cycloalkyl substituted with 0-3 R^8 groups, heterocyclyl- C_{1-10} alkyl substituted with 0-3 R^8 groups, and heterocyclyl substituted with 0-3 R^8 groups;

20 R^7 and R^8 are each independently selected from a bond to the compound of formula (I), C_{1-10} alkyl substituted with 0-3 R^9 groups, C_{6-10} aryl substituted with 0-3 R^9 groups, C_{3-10} cycloalkyl substituted with 0-3 R^9 groups, heterocyclyl- C_{1-10} alkyl

substituted with 0-3 R⁹ groups, C₆₋₁₀aryl-C₁₋₁₀alkyl substituted with 0-3 R⁹ groups, heterocyclyl substituted with 0-3 R⁹ groups, and hydroxy;

each R⁹ is independently selected from a bond to the compound of formula (I), C₂₋₄alkenyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxycarbonyl, di(C₁₋₆alkyl)amino, C₁₋

5 alkylcarbonyl, amino, cyano, C₃₋₆cycloalkyl, formyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, nitro, and oxo; and

Pg is a thiol protecting group;

provided at least one bond to the compound of formula (I) is present.

These compounds as well as their synthesis are known to those of ordinary skill in
10 the art.

The term "pharmaceutically acceptable salt," as used herein, refers to any pharmaceutically acceptable salt of a compound of the disclosure that, upon administration to a recipient, is capable of providing (directly or indirectly) a compound of this disclosure or a metabolite or residue thereof. Typically, derivatives
15 are those that increase the bioavailability of the compounds of the disclosure when such compounds are administered to a mammal (e.g., by allowing an orally administered compound to be more readily absorbed into the blood) or which enhance delivery of the parent compound to a biological compartment (e.g., the brain or lymphatic system) relative to the parent species.

20 As used herein, the phrase "pharmaceutically acceptable" refers to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms that are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

25 The compounds of the present disclosure may be used in a method of imaging including methods of imaging in a patient comprising administering one or more compounds to the patient by injection, infusion, or any other known method, and imaging the area of the patient wherein the event of interest is located.

The dosage to be administered and the particular mode of administration will
30 vary depending upon such factors as age, weight, and particular region to be treated, as well as the particular agent used, the diagnostic use contemplated, and the form of the formulation (e.g., suspension, emulsion, microsphere, liposome, or the like), as is known by those of ordinary skill in the art.

18 79

Typically, the dosage is administered at lower levels and is increased until the desirable diagnostic effect is achieved. In one embodiment, the compounds of the invention may be administered by intravenous injection, usually in saline solution, at a dose of about 0.1 to about 100mCi per 70 kg body weight (and all combinations
5 and subcombinations of dosage ranges and specific dosages therein), or, for example, at a dose of about 0.5 to about 50 mCi. Imaging is performed using techniques known to those of ordinary skill in the art.

For use as nuclear medicine imaging agents, the compositions of the present disclosure, administered by intravenous injection, will typically range in dose from
10 about 0.5 $\mu\text{mol/kg}$ to about 1.5 mmol/kg (and all combinations and subcombinations of dosage ranges and specific dosages therein), for example about 0.8 $\mu\text{mol/kg}$ to about 1.2 mmol/kg.

For use as MRI imaging agents, the compositions of the present disclosure may be used in a similar manner as other MRI agents as described in U.S. Patent Ser.
15 Nos. 5,155,215 and 5,087,440; *Magn. Reson. Med.* 1986, 3, 808; *Radiology* 1988, 166, 835; and *Radiology* 1988, 166, 693. Generally, sterile aqueous solutions of the contrast agents may be administered to a patient intravenously in dosages ranging from about 0.01 to about 1.0 mmoles per kg body weight (and all combinations and subcombinations of dosage ranges and specific dosages therein).

20 The ultrasound imaging agents of the present disclosure may be administered by intravenous injection in an amount from about 10 to about 30 μL (and all combinations and subcombinations of dosage ranges and specific dosages therein) of the echogenic gas per kg body weight or by infusion at a rate of approximately 3 $\mu\text{L/kg/min}$.

25 The compounds of the present disclosure may contain one or more chiral centers and exist in different optically active forms. It should be understood that the present disclosure encompasses all stereochemical isomeric forms, or mixtures thereof. When compounds of formula (I) contain one chiral center, the compounds exist in two enantiomeric forms. The enantiomers may be resolved by methods
30 known to those skilled in the art, for example, by formation of diastereoisomeric salts which may be separated by crystallization, gas-liquid, or liquid chromatography; or by selective reaction of one enantiomer with an enantiomer-specific reagent. It will

19/8

be appreciated that where the desired enantiomer is converted into another chemical entity by a separation technique, then an additional step is required to form the desired enantiomeric form. Alternatively, specific enantiomers may be synthesized by asymmetric synthesis using optically active reagents, substrates, catalysts, or solvents, or by converting one enantiomer into the other by asymmetric transformation. Starting compounds of particular stereochemistry are either commercially available or can be made and resolved by techniques known in the art.

When any variable occurs more than one time in any substituent or in any formula, its definition in each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. Thus, for example, if a group, or plurality of groups, is shown to be substituted with up to two R^{10} , then said group(s) may be optionally substituted with up to two R^{10} , and R^{10} at each occurrence in each group is selected independently from the defined list of R^{10} . Also, by way of example, for the group $-N(R^{11})_2$, each of the two R^{11} substituents on N is independently selected from the defined list of possible R^{11} . Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

The present disclosure will now be described in connection with certain embodiments which are not intended to limit its scope. On the contrary, the present disclosure covers all alternatives, modifications, and equivalents as can be included within the scope of the claims. Thus, the following examples will illustrate one practice of the disclosure, it being understood that the examples are for the purpose of illustration and are presented to provide what is believed to be the most useful and readily understood description of its procedures and conceptual aspects.

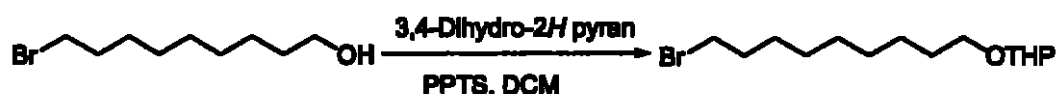
Abbreviations used within the examples are as follows: PPTS for pyridinium *p*-toluenesulfonate; DCM for dichloromethane; THP for tetrahydropyran; *n*BuLi for *n*-butyllithium; THF for tetrahydrofuran; TsOH for *p*-toluenesulfonic acid; MeOH for methanol; Hr for hour; TsCl for *p*-toluenesulfonyl chloride; DMAP for *N,N*-dimethylaminopyridine; DIEA for *N,N*-diisopropylethylamine; EtOH for ethanol; Ts for *p*-toluenesulfonyl; AcN for acetonitrile; TBSCl for *tert*-butyldimethylsilyl chloride; DMF for *N,N*-dimethylformamide; TBS for *tert*-butyldimethylsilyl; Concd. for concentrated; TBAF for tetrabutylammonium fluoride; Bu for butyl; NaOEt for

sodium ethoxide; Me for methyl; Et₂O for diethyl ether; and Bu₄NF for tetrabutylammonium fluoride.

Example 1

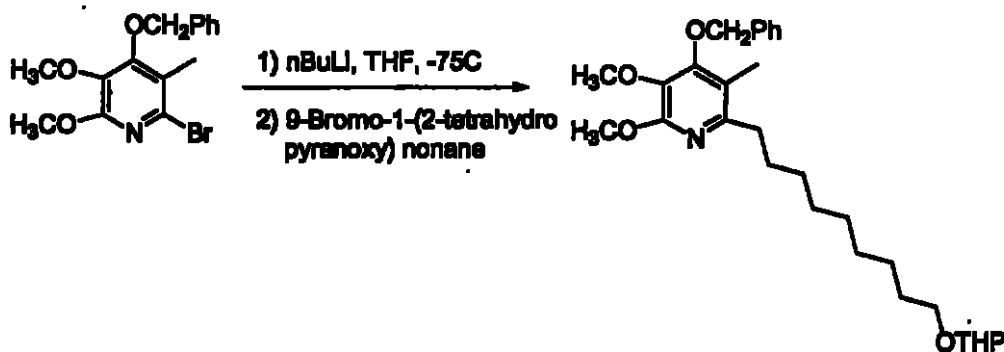
5 Synthesis of 2,3-dimethoxy-4-hydroxy-5-methyl-6-(9-[¹⁸F]fluorononyl)pyridine

Synthesis of 9-tetrahydropyranylox-1-bromononane



9-Bromo-1-nonanol (9 mmol) is dissolved in methylene chloride (10 mL) and to it is added pyridinium *p*-toluenesulfonate (0.009 mmol) and dihydropyran (13.5 mmol). The mixture is stirred for 4 hours after which the solution is poured in a separatory funnel and washed with water and brine and dried over MgSO₄. The solution is filtered and concentrated *in vacuo* and purified using a short plug of silica to provide the purified product.

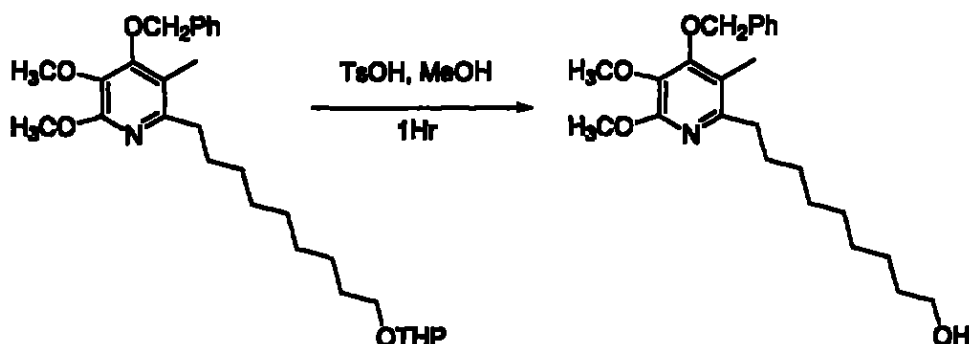
Synthesis of 2,3-dimethoxy-4-benzyloxy-5-methyl-6-(9-(2-tetrahydropyranoxy)nonyl)-pyridine



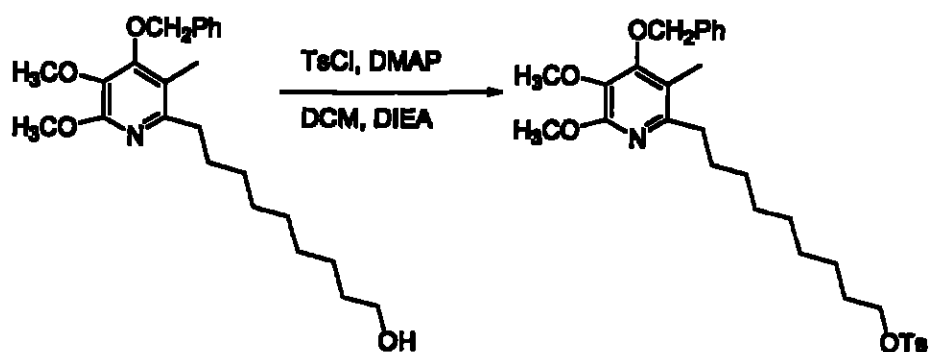
To 2,3-dimethoxy-4-benzyloxy-5-methyl-6-bromopyridine (prepared according to the procedure described in *J. Am Chem. Soc.* 1977, 99, 7014-7019; 0.74 mmol) placed in a round bottom flask is added 8 mL anhydrous tetrahydrofuran under nitrogen and the solution is cooled to -75 °C. *n*-Butyllithium solution (2.5M in hexane, 0.81 mmol) is then added to the above mixture and the mixture is stirred for

15 minutes. 9-Tetrahydropyranyloxy-1-bromononane (1.11 mmol) is then added by syringe and the mixture is stirred for 3 hours at -75 °C. Water (1mL) is then added to the above mixture and the mixture is stirred for 5 minutes after which it is poured into a separatory funnel and extracted with methylene chloride. The extracts are
5 filtered through a pad of diatomaceous earth (such as Celite®), washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. The concentrate is purified by silica gel chromatography to obtain 2,3-dimethoxy-4-benzoyloxy-5-methyl-6-(9-tetrahydropyranoxy-nonyl)pyridine as the purified product.

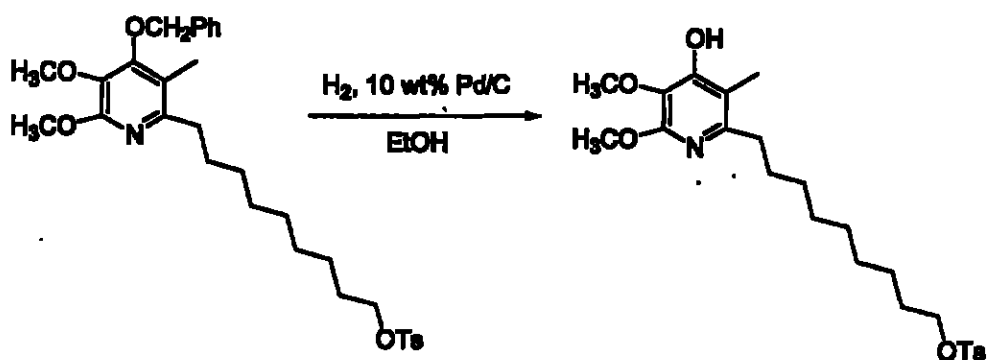
10 *Synthesis of 2,3-dimethoxy-4-benzoyloxy-5-methyl-6-(9-hydroxynonyl)pyridine*



2,3-Dimethoxy-4-benzoyloxy-5-methyl-6-(9-
15 tetrahydropyranoxy-nonyl)pyridine (1.03 mmol) is dissolved in methanol and to it is added *p*-toluenesulfonic acid (0.1 mmol). The reaction mixture is stirred for 1 hour after which it is washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. The concentrate is purified by silica gel chromatography to obtain 2,3-dimethoxy-4-benzoyloxy-5-methyl-6-(9-hydroxynonyl)-pyridine as the purified
20 product.

21
22*Synthesis of 2,3-dimethoxy-4-benzyloxy-5-methyl-6-(9-tosyloxynonyl)pyridine*

- 5 2,3-Dimethoxy-4-benzyloxy-5-methyl-6-(9-hydroxynonyl)pyridine (0.49 mmol) is charged to a round bottom flask and to it is added 5 mL methylene chloride. *N,N*-Dimethylaminopyridine (0.58 mmol), *p*-toluenesulfonyl chloride (0.58 mmol), and diisopropylethylamine (2.45 mmol, 0.43 mL) are then added to the flask and the reaction mixture is stirred for 4 hours. The mixture is then poured into a separatory
- 10 funnel and water is added. The layers are separated and the organic layer is washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated. The concentrate is purified by silica gel chromatography to obtain 2,3-dimethoxy-4-benzyloxy-5-methyl-6-(9-tosyloxynonyl)-pyridine as the purified product.

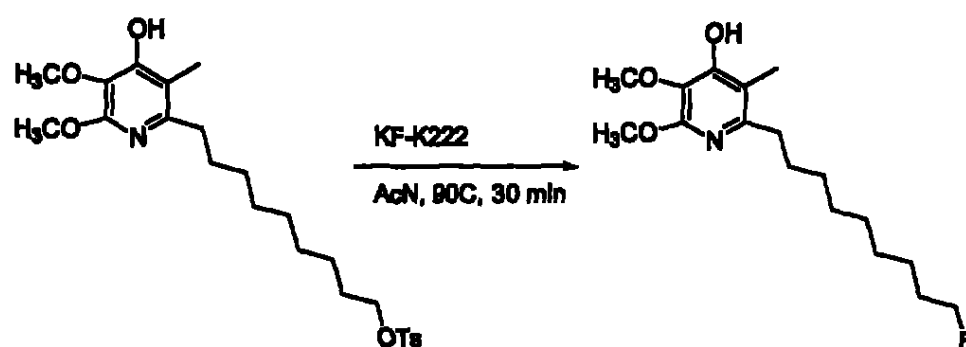
15 *Synthesis of 2,3-dimethoxy-4-hydroxy-5-methyl-6-(9-tosyloxynonyl)pyridine*

- 20 To a pre-equilibrated mixture of 10 wt% Pd/C (0.11 g) in 2 mL ethanol is added 2,3-dimethoxy-4-benzyloxy-5-methyl-6-(9-tosyloxynonyl)pyridine (0.36 mmol). The reaction mixture is hydrogenated at room temperature and atmospheric

pressure and stirred until the absorption of hydrogen ceases. The solution is then filtered through a pad of diatomaceous earth (such as Celite®) and the pad is washed with ethanol (5mL). The ethanol is then evaporated *in vacuo* to obtain 2,3-dimethoxy-4-hydroxy-5-methyl-6-(9-tosyloxynonyl)pyridine as the purified product.

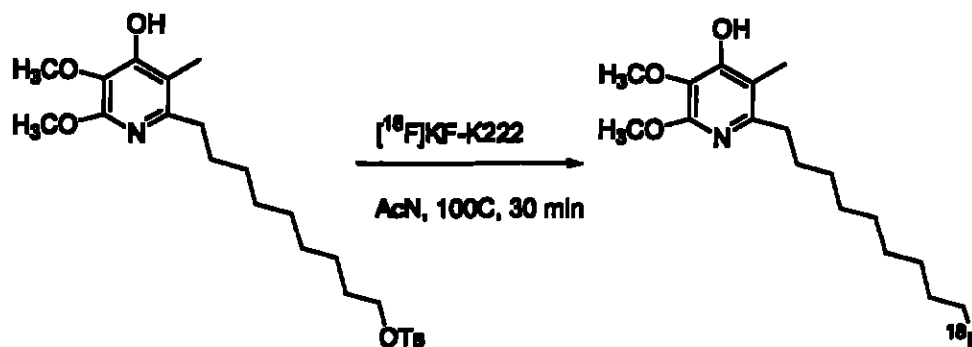
5

Synthesis of 2,3-dimethoxy-4-hydroxy-5-methyl-6-(9-fluorononyl)pyridine



- 10 A 15 mL round bottom flask is charged with potassium fluoride (0.1 mmol) and Kryptofix 222 (0.1 mmol). Acetonitrile (2 mL) is then added and the reaction mixture is stirred until the solution turns clear. 2,3-Dimethoxy-4-hydroxy-5-methyl-6-(9-tosyloxynonyl)pyridine (0.1 mmol) dissolved in 1 mL acetonitrile is then added to the above mixture. The round bottom flask is then fitted with a reflux condenser and immersed in a oil bath at 90 °C. The mixture is refluxed for 30 minutes after
- 15 which it is cooled and the acetonitrile evaporated *in vacuo*. The crude residue obtained is purified by silica gel chromatography to obtain 2,3-dimethoxy-4-hydroxy-5-methyl-6-(9-fluorononyl)pyridine as the purified product.

Synthesis of 2,3-dimethoxy-4-hydroxy-5-methyl-6-(9-[¹⁸F]-fluorononyl)pyridine



5 To a 5 mL reaction vial containing 500 mCi of ^{18}F in 350mg of ^{18}O water is added a 1 mL solution consisting of 10 mg of Kryptofix-222, 1 mg potassium carbonate, 0.005 mL water and 0.95 mL acetonitrile. The vial is heated to remove all the solvents and dry acetonitrile (1 mL) is added to the vial. This is also removed by evaporation. 2,3-Dimethoxy-4-hydroxy-5-methyl-6-(9-tosyloxynonyl)pyridine (5
10 mg) in acetonitrile is then added to it. The vial is sealed and heated for 30 minutes at 100 °C. The mixture is diluted with dichloromethane and passed through a chromatography cartridge and eluted with tetrahydrofuran. The solvent is evaporated to provide the desired product.

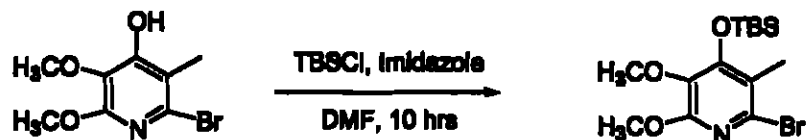
15

Example 2

Synthesis of 2,3-dimethoxy-4-hydroxy-5-methyl-6-(2-(4-[¹⁸F]fluorophenyl)ethyl)pyridine

Synthesis of 2,3-dimethoxy-4-tert-butyltrimethylsilyloxy-5-methyl-6-bromopyridine

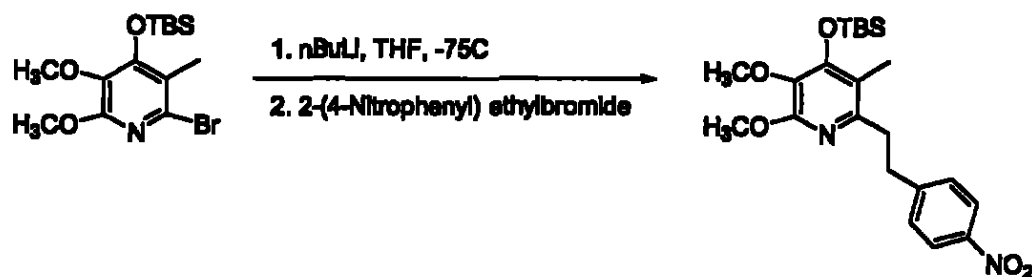
20



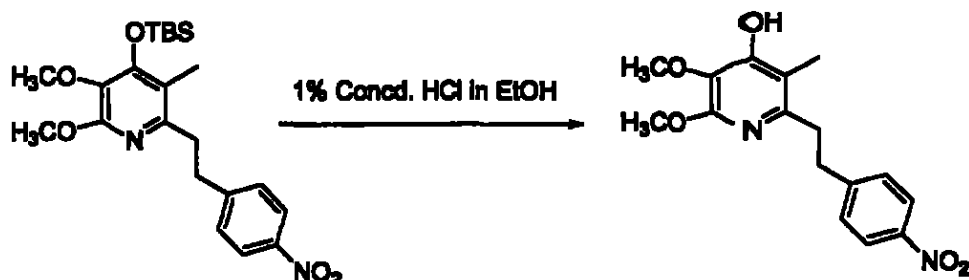
2,3-Dimethoxy-4-hydroxy-5-methyl-6-bromopyridine (prepared according to the procedure described in *J. Am Chem. Soc.* 1977, 99, 7014-7019, 2.02 mmol) is placed in a round bottom flask and to it is added 5 mL DMF. *Tert*-butyldimethylsilyl

chloride (3.03 mmol) and imidazole (5.05 mmol) are then added to the above mixture and the mixture is stirred for 10 hours. The DMF is then removed *in vacuo* and the resulting residue is taken up in methylene chloride and washed with water. The organic layer is then washed with brine, dried over MgSO_4 , and filtered. The solution is concentrated and the crude mixture is purified by silica gel chromatography to obtain the desired compound as the purified product.

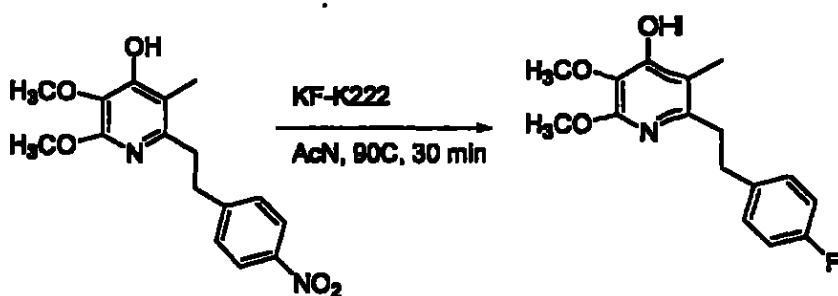
Synthesis of 2,3-dimethoxy-4-tert-butyltrimethylsilyloxy-5-methyl-6-(2-(4-nitrophenyl)ethyl)pyridine



A round bottom flask is charged with 2,3-dimethoxy-4-tert-butyltrimethylsilyloxy-5-methyl-6-bromopyridine (0.83 mmol) and to it is added 8 mL anhydrous tetrahydrofuran under nitrogen. The solution is cooled to -75 °C. *n*-Butyllithium solution (2.5M in hexane, 0.91 mmol) is then added to the above mixture and the mixture is stirred for 15 minutes. 2-(4-Nitrophenyl)ethylbromide (1.24 mmol) is then added by syringe and the mixture is stirred for 3 hours at -75 °C. Water (2 mL) is then added to the above mixture and the mixture is stirred for 5 minutes after which it is poured into a separatory funnel and extracted with methylene chloride. The solution is filtered through a pad of diatomaceous earth (Celite®), washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated. The crude product is purified by silica gel chromatography to obtain 2,3-dimethoxy-4-tert-butyltrimethylsilyloxy-5-methyl-6-(2-(4-nitrophenyl)ethyl)pyridine as the purified product.

28
26*Synthesis of 2,3-dimethoxy-4-hydroxy-5-methyl-6-(2-(4-nitrophenyl)ethyl)pyridine*

- 5 To a round bottom flask charged with 2,3-dimethoxy-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy-5-methyl-6-(2-(4-nitrophenyl)ethyl)pyridine (0.578 mmol) in added 10 mL of 1% conc. HCl in ethanol solution. The above solution is then stirred for 30 minutes after which it is poured into a separatory funnel and extracted with methylene chloride. The organic layer is then washed with water and then with brine.
- 10 It is then dried over MgSO₄ and filtered. The solvent is then removed *in vacuo* and the crude product obtained is purified using a short plug of silica gel using to obtain 2,3-dimethoxy-4-hydroxy-5-methyl-6-(2-(4-nitrophenyl)ethyl)pyridine as the purified product.

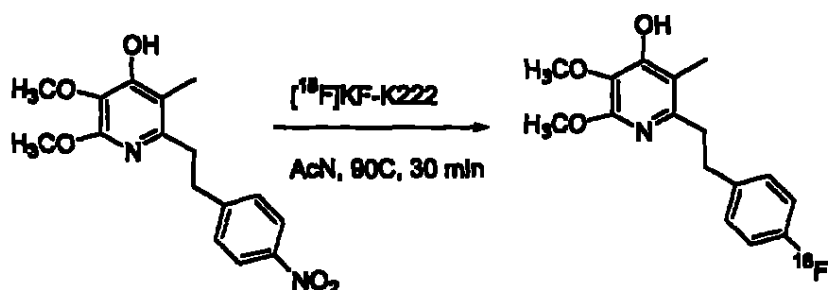
15 *Synthesis of 2,3-dimethoxy-4-hydroxy-5-methyl-6-(2-(4-fluorophenyl)ethyl)pyridine*

- 20 A 15 mL round bottom flask is charged with potassium fluoride (0.15 mmol) and Kryptofix 222 (0.15 mmol). 2 mL Acetonitrile is then added and the reaction mixture is stirred until the solution turns clear. 2,3-Dimethoxy-4-hydroxy-5-methyl-6-(2-(4-nitrophenyl)ethyl)pyridine (0.15 mmol) dissolved in 1 mL acetonitrile is then added to the above mixture. The round bottom flask is then fitted with a reflux

condenser and immersed in a oil bath at 90 °C. The mixture is refluxed for 30 minutes after which it is cooled and the acetonitrile evaporated *in vacuo*. The crude residue obtained is purified by silica gel chromatography to obtain 2,3-dimethoxy-4-hydroxy-5-methyl-6-(2-(4-fluorophenyl)ethyl)pyridine as the purified product.

5

Synthesis of 2,3-dimethoxy-4-hydroxy-5-methyl-6-(2-(4-[¹⁸F]-fluorophenyl)ethyl)pyridine



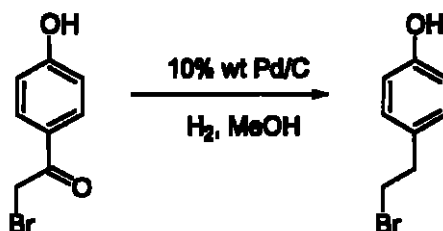
10

To a 5 mL reaction vial containing 500 mCi of ^{18}F in 350mg of ^{18}O water is added a 1 mL solution consisting of 10 mg of Kryptofix, 1 mg potassium carbonate, 0.005 mL water and 0.95 mL acetonitrile. The vial is heated to remove all the solvents and dry acetonitrile (1 mL) is added to the vial. This is also removed by evaporation. 2,3-Dimethoxy-4-hydroxy-5-methyl-6-(2-(4-nitrophenyl)ethyl)pyridine (5 mg) in acetonitrile is then added to it. The vial is sealed and heated for 30 minutes at 100°C . The mixture is diluted with dichloromethane and passed through a chromatography cartridge and eluted with tetrahydrofuran. The solvent is evaporated to provide the desired product.

20

2A
28**Example 3****Synthesis of 2,3-dimethoxy-4-hydroxy-5-methyl-6-(2-(4-(2-[¹⁸F]-fluoroethoxy)phenyl)ethyl)pyridine****5 Synthesis of 4-Bromoacetyl phenol**

- Phenol (21.1 mmol) is dissolved in 20 mL of anhydrous methylene chloride in a round bottom flask and the mixture is cooled to 0 °C using an ice bath. Aluminum chloride (63.8 mmol) is added to the above solution in one portion and the reaction is stirred under nitrogen for 3 hours. Water is then added very slowly to the reaction until all excess aluminum chloride is consumed and the mixture is then poured into a separatory funnel and extracted with diethyl ether. The ether layer is then washed with water and brine and dried over MgSO₄ and filtered. The solvent is then evaporated *in vacuo* and the crude oil obtained is then dissolved in methanol. Sodium (100mg) is then added to the above solution and this is stirred for 3 hours. Water is slowly added to the above mixture and this is then extracted with diethyl ether. The ether layer is washed with water and brine and dried over MgSO₄ and filtered. The crude residue obtained after removing the methanol is subjected to purification using a short plug of silica gel to obtain 4-bromoacetylphenol as the purified product.

20
29*Synthesis of 4-(2-bromoethyl)phenol*

- 5 To a round bottom flask charged with 4-bromoacetylphenol (4.6 mmol) is added 15 mL methanol. 10 wt% Pd/C (10 wt%, 0.10g) is then added to it and the mixture is hydrogenated using a balloon filled with hydrogen. The reaction allowed to sit for 10 hours at which time it's filtered through a pad of diatomaceous earth (Celite[®]). The filtrate is then concentrated *in vacuo* to obtain 4-(2-bromoethyl)phenol as the purified product.
- 10

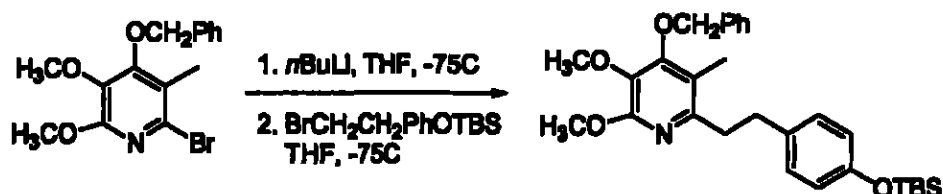
Synthesis of 4-(2-bromoethyl) tert-butyldimethylsilyloxy benzene

15

- 4-(2-Bromoethyl)phenol (3.7 mmol) is dissolved in DMF in a round bottom flask. Imidazole (9.25 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride are then added to the above mixture and the reaction stirred for 10 hours. The DMF is removed *in vacuo* and the crude mixture obtained is dissolved in methylene chloride. This is then washed with water and brine and dried over MgSO₄ and filtered. The crude product obtained after removing the organic solvent is purified using a short plug of silica to obtain 4-(2-bromoethyl) *tert*-butyldimethylsilyloxy benzene as the purified product.
- 20

22
30

Synthesis of 2,3-dimethoxy-4-benzyloxy-5-methyl-6-(2-(4-tert-butyl dimethylsilyloxyphenyl)ethyl)pyridine



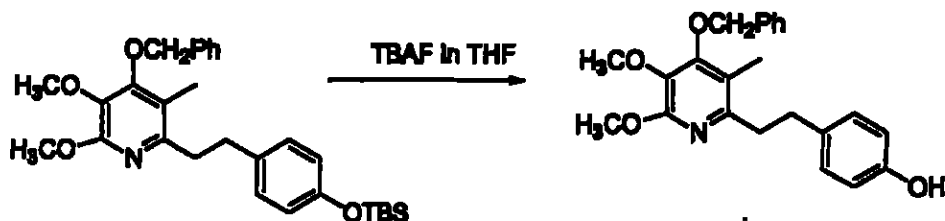
5

In a round bottom flask is placed 2,3-dimethoxy-4-benzyloxy-5-methyl-6-bromopyridine (0.74 mmol) and to this is added anhydrous THF (10 mL). *n*-Butyllithium (2.5 M in hexanes, 0.815 mmol) is then added by syringe and the reaction is stirred for 15 minutes at -75 °C. 4-(2-Bromoethyl) *tert*-

- 10 butyldimethylsilyloxybenzene (1.11 mmol) is then added to the above mixture and the reaction is stirred for 3 hours. Water (1 mL) is then added to the above mixture and the mixture is stirred for 5 minutes after which it is poured into a separatory funnel and extracted using methylene chloride. The solution is filtered through a pad of diatomaceous earth (Celite®), washed with brine, dried over MgSO₄, and filtered.
- 15 The crude product obtained after removing the solvent is purified by silica gel chromatography to obtain 2,3-dimethoxy-4-benzyloxy-5-methyl-6-(2-(4-*tert*-butyldimethylsilyloxyphenyl)ethyl)pyridine as the purified product.

Synthesis of 2,3-dimethoxy-4-benzyloxy-5-methyl-6-(2-(4-hydroxyphenyl)ethyl)pyridine

20

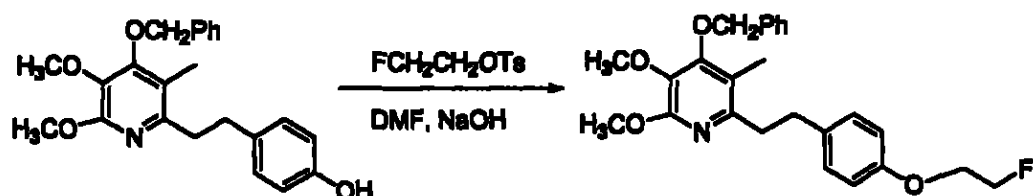


- 25 To 2,3-dimethoxy-4-benzyloxy-5-methyl-6-(2-(4-*tert*-butyldimethylsilyloxyphenyl)ethyl)pyridine (0.405 mmol) in a round bottom flask is added tetrabutylammonium fluoride solution (1.216 mmol, 1M in THF). The mixture is

30
31

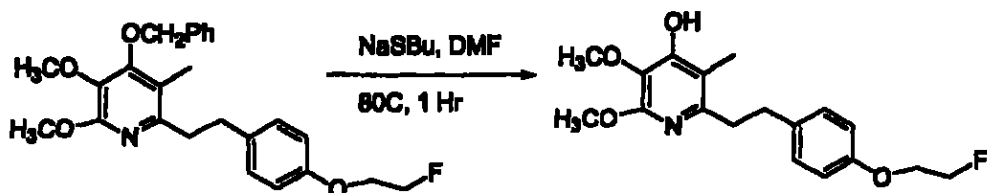
stirred for 2 hours after which all the solvent is removed *in vacuo* and the crude product is purified using a short plug of silica to obtain 2,3-dimethoxy-4-benzyloxy-5-methyl-6-(2-(4-hydroxyphenyl)ethyl)pyridine as the purified product.

5 *Synthesis of 2,3-dimethoxy-4-benzyloxy-5-methyl-6-(2-(4-(2-fluoroethoxy)phenyl)ethyl)pyridine*



- 10 A round bottom flask is charged with 2,3-dimethoxy-4-benzyloxy-5-methyl-6-(2-(4-hydroxyphenyl)ethyl)pyridine (0.131 mmol) and to it is added 2 mL of anhydrous DMF. This is followed by the addition of sodium hydroxide solution (0.131 mmol of NaOH) and fluoroethyl tosylate (0.196 mmol). The reaction mixture is then immersed in an oil bath preheated to 90°C and the reaction is stirred for 30
- 15 minutes. The mixture is then cooled to room temperature and the DMF is removed *in vacuo*. The residue obtained is dissolved in ethyl acetate and washed with water and brine, dried over MgSO₄, and filtered. The crude residue obtained after concentrating the organic solvent is purified by silica gel chromatography to obtain 2,3-dimethoxy-4-benzyloxy-5-methyl-6-(2-(4-(2-fluoroethoxy)phenyl)ethyl)pyridine as the purified
- 20 product.

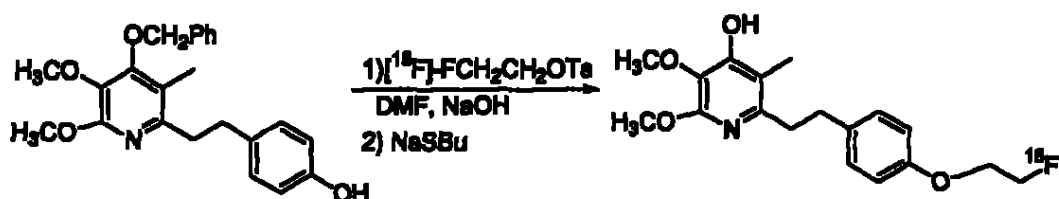
Synthesis of 2,3-dimethoxy-4-hydroxy-5-methyl-6-(2-(4-(2-fluoroethoxy)phenyl)ethyl)pyridine



To 2,3-dimethoxy-4-benzyloxy-5-methyl-6-(2-(4-(2-fluoroethoxy)phenyl)ethyl)pyridine (0.0705 mmol) placed in a round bottom flask is added 0.2 mL DMF. Sodium butylmercaptide (0.141 mmol) in DMF is then added to the mixture and this is kept at 80°C for 1 hour. A few drops of saturated NH₄Cl solution followed by 50

5 μ L of water are then added to the above mixture. The resulting mixture is then extracted with diethyl ether, washed with water and brine and dried over MgSO₄. The crude is purified using silica gel chromatography to obtain 2,3-dimethoxy-4-hydroxy-5-methyl-6-(2-(4-(2-fluoroethoxy)phenyl)ethyl)pyridine as the purified product.

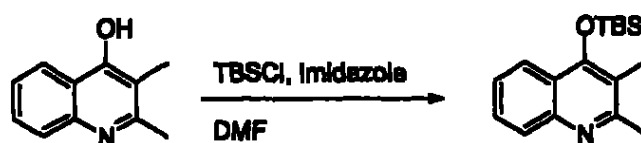
10 *Synthesis of 2,3-dimethoxy-4-hydroxy-5-methyl-6-(2-(4-(2-[¹⁸F]-fluoroethoxy)phenyl)ethyl)pyridine*



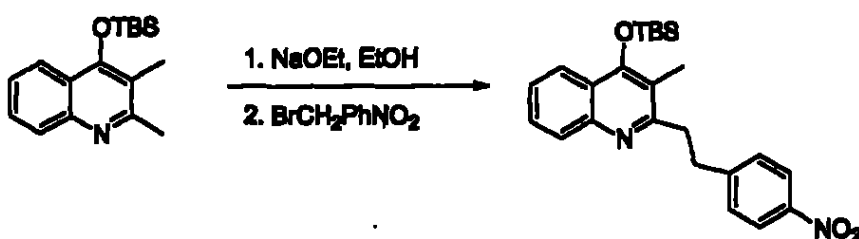
15 To a 3 mL conical reaction vial charged with 2,3-dimethoxy-4-benzyloxy-5-methyl-6-(2-(4-hydroxyphenyl)ethyl)pyridine (5mg, 0.0131 mmol) is added 0.3 mL of anhydrous DMF. This is followed by the addition of sodium hydroxide solution

20 (5N, 2.9 μ L, 0.0145mmol). The solution is heated to 90°C for 5 minutes after which a solution of 2-[¹⁸F]fluoroethyltosylate (prepared according to the procedure described in *J. Labelled Compds. Radiopharm.* 2001, 44, 627-642; 300-600 MBq) in DMF (300 μ L) is added and the resulting mixture is stirred for 5 minutes at 90 °C. A

25 solution of sodium butylmercaptide in DMF (0.0131 mmol) is then added to the above mixture and this is stirred for 10 minutes. The solution is then loaded on to a HPLC column followed by a solid phase column to elute the product in methanol.

32
33**Example 4****Synthesis of 2-(2-(4-[¹⁸F]-fluorophenyl)ethyl)-3-methyl-4-hydroxyquinoline****5 Synthesis of 2,3-dimethyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxyquinoline**

To a solution of 2,3-dimethyl-4-hydroxyquinoline (prepared according to the
10 procedure described in *J. Chem. Soc.* 1939, 563-565; 5.77 mmol) in 8 mL DMF is
added *tert*-butyldimethylsilyl chloride (8.66 mmol) and imidazole (14.4 mmol). The
solution is stirred overnight after which all DMF is removed *in vacuo* and the
resulting residue is dissolved in diethyl ether, washed with water and brine, dried
over MgSO₄ and filtered. Purification using a short plug of silica gel provides pure
15 2,3-dimethyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy quinoline.

Synthesis of 2-(2-(4-nitrophenyl)ethyl)-3-methyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxyquinoline

20

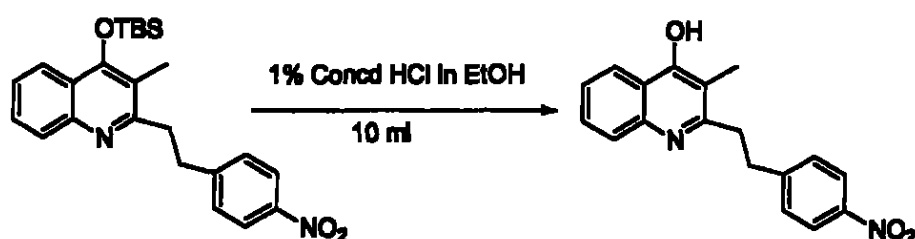
2,3-Dimethyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxyquinoline (1.741 mmol) is
dissolved in anhydrous ethanol (5 mL) and to it is added sodium ethoxide (2.089
mmol). The above mixture is stirred for 10 minutes after which 4-nitro
benzylbromide (2.611 mmol) is added. The reaction mixture is stirred for 5 hours
25 after which water is slowly added to the reaction mixture. The contents of the flask
are then poured into a separatory funnel and the solution extracted with methylene
chloride. The organic layer is then washed with water and brine, dried over MgSO₄,

32
34

filtered, and concentrated. Purification using silica gel chromatography provides pure 2-(2-(4-nitrophenyl)ethyl)-3-methyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxyquinoline.

Synthesis of 2-(2-(4-nitrophenyl)ethyl)-3-methyl-4-hydroxyquinoline

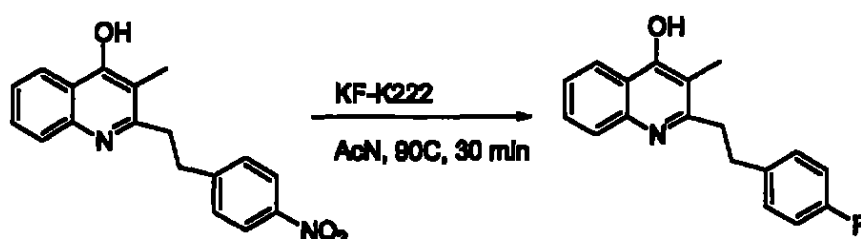
5



To a round bottom flask charged with 2-(2-(4-nitrophenyl)ethyl)-3-methyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxyquinoline (1.184 mmol) is added 10mL of 1% conc. HCl in ethanol solution. The above solution is then stirred for 30 minutes after which it is poured into a separatory funnel and extracted with methylene chloride. The organic layer is then washed with water and then with brine. It is then dried over MgSO₄ and filtered. The solvent is then removed *in vacuo* and the crude product obtained is purified using a short plug of silica gel to obtain 2-(2-(4-nitrophenyl)ethyl)-3-methyl-4-hydroxyquinoline as the purified product.

15

Synthesis of 2-(2-(4-fluorophenyl)ethyl)-3-methyl-4-hydroxyquinoline



20

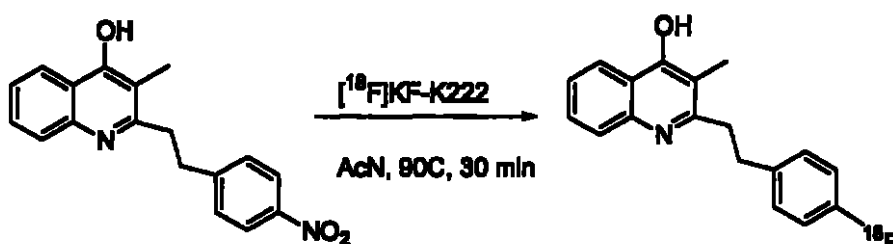
A 15 mL round bottom flask is charged with potassium fluoride (0.324 mmol) and Kryptofix 222 (0.324 mmol). 3 mL Acetonitrile is then added and the reaction mixture is stirred until the solution turns clear. 2-(2-(4-Nitrophenyl)ethyl)-3-methyl-4-hydroxyquinoline (0.324 mmol) dissolved in 2 mL acetonitrile is then added to the above mixture. The round bottom flask is then fitted with a reflux condenser and

25

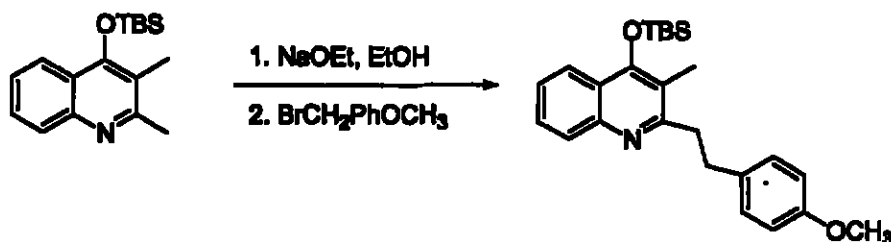
immersed in a oil bath at 90 °C. The mixture is refluxed for 30 minutes after which it is cooled and the acetonitrile evaporated *in vacuo*. The crude residue obtained is purified by silica gel chromatography to obtain 2-(2-(4-fluorophenyl)ethyl)-3-methyl-4-hydroxyquinoline as the purified product.

5

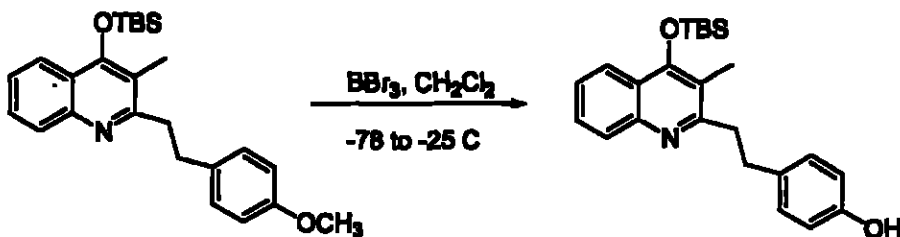
Synthesis of 2-(2-(4-[¹⁸F]-fluorophenyl)ethyl)-3-methyl-4-hydroxyquinoline



- 10 To a reaction vial containing 500 mCi of ^{18}F in 350mg of ^{18}O water is added a 1 mL solution consisting of 10 mg of Kryptofix, 1 mg potassium carbonate, 0.005 mL water, and 0.95 mL acetonitrile. The vial is heated to remove all the solvents and dry acetonitrile (1 mL) is added to the vial. This is also removed by evaporation. 2-(2-(4-Nitrophenyl)ethyl)-3-methyl-4-hydroxyquinoline (5 mg) in acetonitrile is then
- 15 added. The vial is sealed and heated for 30 minutes at 100°C . The mixture is diluted with dichloromethane and passed through a chromatography cartridge and eluted with tetrahydrofuran. The solvent is evaporated to provide the desired product.

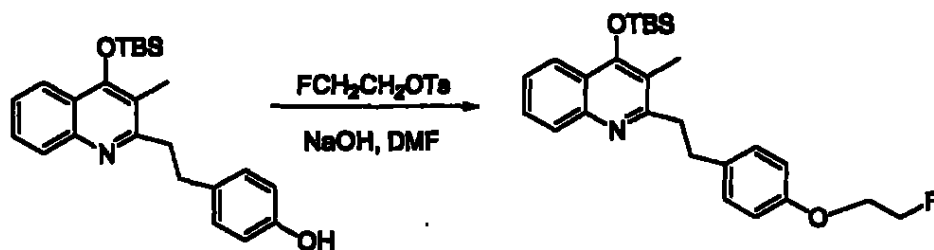
35
36**Example 5****Synthesis of 2-(2-(4-(2-[¹⁸F]-fluoroethoxy)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-hydroxyquinoline****5 *Synthesis of 2-(2-(4-methoxyphenyl)ethyl)-3-methyl-4-tert-butyldimethylsilyloxyquinoline***

To 2,3-dimethyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy quinoline (1.741 mmol) synthesized as in example 4 is added anhydrous ethanol (5 mL) followed by addition of sodium ethoxide (2.089 mmol). The above mixture is stirred for 10 minutes after which 4-methoxy benzylbromide (2.611 mmol) is added to it. The reaction mixture is stirred for 5 hours after which water is slowly added to the reaction mixture. The contents of the flask are then poured into a separatory funnel and the solution
15 extracted with methylene chloride. The organic layer is then washed with water and brine and dried over MgSO₄. Purification using silica gel chromatography (Hexanes : Ethylacetate) provided pure 2-(2-(4-methoxyphenyl)ethyl)-3-methyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy quinoline.

20 *Synthesis of 2-(2-(4-hydroxyphenyl)ethyl)-3-methyl-4-tertbutyldimethylsilyloxy quinoline*

2-(2-(4-Methoxyphenyl)ethyl)-3-methyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxyquinoline (0.613 mmol) is dissolved in 5 mL methylene chloride and the solution is cooled to -78 °C. Boron tribromide is then added to the above mixture by syringe (1.65 mmol) and the mixture is stirred for 1 hour. After this it is allowed to warm to -25 °C and stirred for an additional 1 hour. Saturated sodium hydrogen carbonate is added to the mixture to quench the boron tribromide. The mixture is then poured in a separatory funnel and extracted with methylene chloride, washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. Purification of the crude mixture by silica gel chromatography provides the desired product.

*Synthesis of 2-(2-(4-(2-fluoroethoxy)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy quinoline*

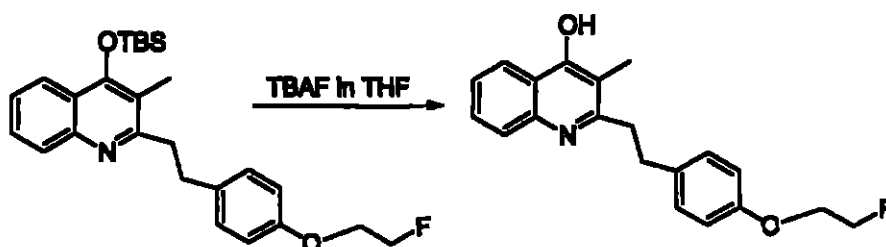


15

A 5 mL round bottom flask is charged with 2-(2-(4-hydroxyphenyl)ethyl)-3-methyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxyquinoline (0.254 mmol) and to it is added 2 mL of anhydrous DMF. This is followed by the addition of sodium hydroxide solution (0.254 mmol) and fluoroethyl tosylate (0.254 mmol). The reaction mixture is then immersed in an oil bath preheated to 80 °C and the reaction is allowed to stir for 1 hour. The mixture is then cooled to room temperature and the DMF is removed *in vacuo*. The residue obtained is dissolved in ethylacetate and washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. The crude residue obtained after concentrating the organic solvent is purified by silica gel chromatography to obtain 2-(2-(4-(2-fluoroethoxy)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy quinoline as the purified product.

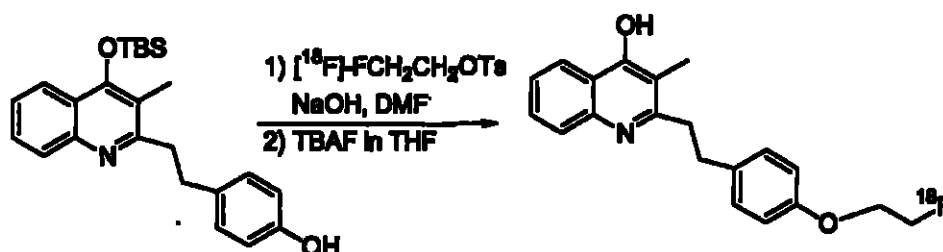
38

Synthesis of 2-(2-(4-(2-fluoroethoxy)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-hydroxyquinoline



- 5 To a round bottom flask charged with 2-(2-(4-(2-fluoroethoxy)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy quinoline (0.113 mmol) is added tetrabutylammonium fluoride solution in THF (1M, 0.223 mmol) in ethanol solution. The above solution is then stirred for 30 minutes after which it is poured into a separatory funnel and extracted with methylene chloride. The organic layer is then
- 10 washed with water and then with brine. It is then dried over MgSO_4 and filtered. The solvent is then removed *in vacuo* and the crude product obtained is purified using a short plug of silica gel using to obtain 2-(2-(4-(2-fluoroethoxy)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-hydroxyquinoline as the purified product.

15 *Synthesis of 2-(2-(4-(2-[^{18}F]-fluoroethoxy)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-hydroxyquinoline*



- To a 3 mL conical reaction vial charged with 2-(2-(4-(2-
- 20 fluoroethoxy)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxyquinoline (5mg, 0.0127 mmol) is added 0.3 mL of anhydrous DMF. This is followed by the addition of sodium hydroxide solution (5N, 2.9 μL , 0.0145mmol). The solution is heated to 90 $^{\circ}\text{C}$ for 5 minutes after which a solution of 2-[^{18}F]fluoroethyltosylate (prepared according to the procedure described in *J. Labelled Compds. Radiopharm.* 2001, 44,

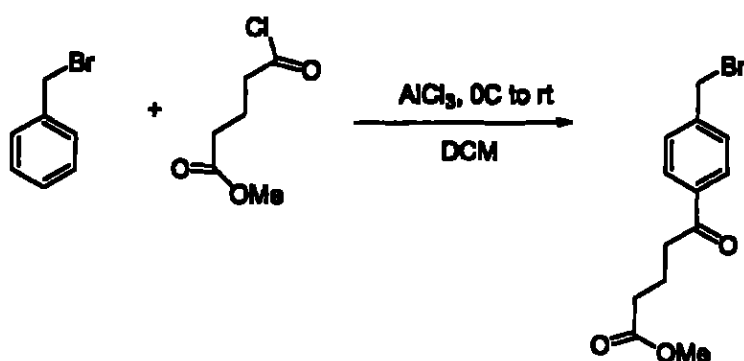
627-642; 300-600 MBq) in DMF (300 μ L) is added and the resulting mixture is stirred for 5 minutes at 90 °C. A solution of tetrabutylammonium fluoride in THF (0.0254 mmol) is then added to the above mixture and this is stirred for 10 minutes at 90 °C. The solution is then loaded on to an HPLC column followed by a solid phase
5 column to elute the product in methanol.

Example 6

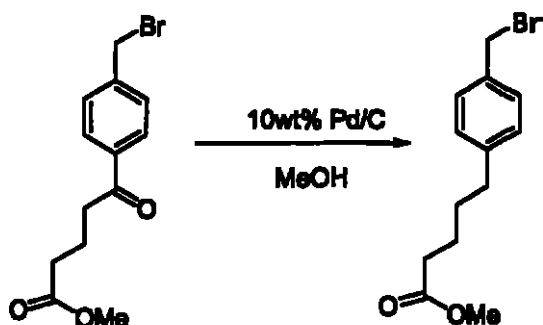
Synthesis of 2-(2-(4-(5-[¹⁸F]-fluoropentyl)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-hydroxyquinoline

10

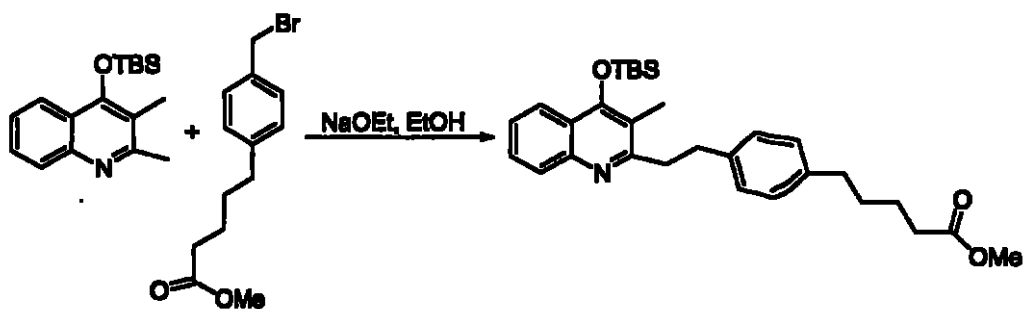
Synthesis of 5-(4-bromomethylphenyl)-5-oxomethylpentanoate



15 Benzyl bromide (5.883 mmol) dissolved in 7 mL anhydrous methylene chloride is added to a solution of 5-chloro-5-oxomethylpentanoate (5.883 mmol) and aluminum chloride (17.65 mmol) in methylene chloride at 0 °C. The reaction mixture is stirred for 3 hours during which time the bath is allowed to warm to room temperature. Water is then slowly added to the reaction mixture to destroy excess
20 aluminum chloride. The reaction mixture is then poured into a separatory funnel and extracted with methylene chloride. The organic layer is then washed with water and then with brine and is then dried over MgSO₄ and filtered. Purification is done using silica gel chromatography to obtain the desired product.

40
55*Synthesis of 5-(4-bromomethylphenyl)methylpentanoate*

- 5 5-(4-(2-Bromoethyl)phenyl)-5-oxomethylpentanoate (1.677 mmol) is dissolved in 7 mL methanol and to it is added 10 wt% Pd/C (10 wt% relative to substrate). A balloon filled with hydrogen gas is applied to the flask and the reaction mixture is stirred for 12 hours. The flask is vented and the mixture is filtered through a pad of diatomaceous earth (Celite®) to obtain 5-(4-bromomethylphenyl)methyl
- 10 pentanoate as the purified compound.

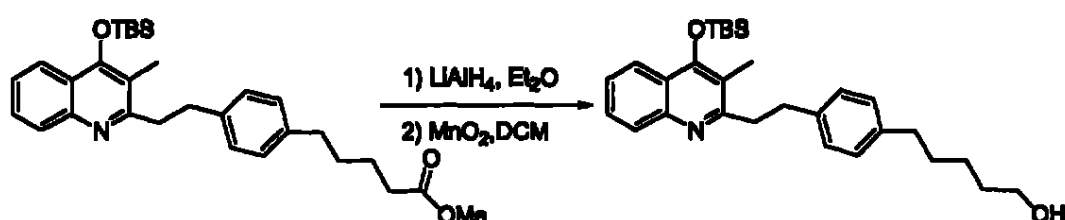
Synthesis of 2-(2-(4-(5-methoxycarbonylpentyl)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-tert-butyl-4-(dimethylsilyloxy)quinoline

15

- To 2,3-dimethyl-4-tert-butyl-4-(dimethylsilyloxy)quinoline (1.173 mmol; synthesized as in Example 4) is added anhydrous ethanol (5 mL) followed by addition of sodium ethoxide (1.408 mmol). The above mixture is stirred for 10
- 20 minutes after which 5-(4-bromomethylphenyl)methylpentanoate (1.76 mmol) is added. The reaction mixture is stirred for 5 hours after which water is slowly added to the reaction mixture. The contents of the flask are then poured into a separatory

funnel and the solution is extracted with methylene chloride. The organic layer is then washed with water and brine and dried over MgSO_4 and filtered. Purification using silica gel chromatography provides the purified product.

5 *Synthesis of 2-(2-(4-(5-hydroxypentyl)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-tert-butyltrimethylsilyloxy quinoline*



10

A 25 mL round bottom flask is charged with 2-(2-(4-(5-methoxypentyl)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-tert-butyltrimethylsilyloxy quinoline (0.61 mmol) and to it is added anhydrous diethyl ether (5 mL). Lithium aluminum hydride (1.22 mmol) is then added to the above solution and the mixture is stirred for 3 hours.

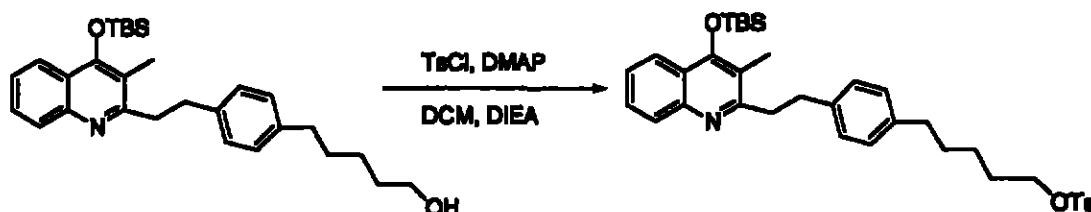
15 Water (1 mL for every mg of LiAlH_4), 15% NaOH (1 mL for every mg of LiAlH_4) followed by water (3 mL for every mg of LiAlH_4) is then added to the above mixture to destroy the lithium aluminum hydride and this is stirred for 20 minutes. The grainy precipitate formed is filtered and the filtrate is concentrated to provide 2-(2-(4-(5-hydroxypentyl)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-tert-butyltrimethylsilyloxy 2H-quinoline.

20 The crude product obtained from the above reaction is then dissolved in methylene chloride and to it is added manganese dioxide (6.1 mmol). The reaction mixture is stirred for 4 hours after which it is filtered to obtain 2-(2-(4-(5-hydroxypentyl)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-tert-butyltrimethylsilyloxy quinoline as the purified product.

25

42
24

Synthesis of 2-(2-(4-(5-tosyloxypentyl)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-tert-butyl
dimethylsilyloxy quinoline



5

2-(2-(4-(5-Hydroxypentyl)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-tert-butyl dimethylsilyloxy quinoline (0.49 mmol) is charged to a round bottom flask and to it is added 5 mL methylene chloride. Dimethylaminopyridine (0.58 mmol), *p*-toluenesulfonyl chloride (0.58 mmol) and diisopropylethylamine (2.45 mmol, 0.43 mL) are then added to the flask and the reaction mixture is stirred for 4 hours. The mixture is then poured into a separatory funnel and water is added. The layers are separated and the organic layer is washed with brine and dried over MgSO_4 and filtered. The crude residue obtained after removing the organic solvent *in vacuo* is purified by silica gel chromatography to provide 2-(2-(4-(5-

10

15

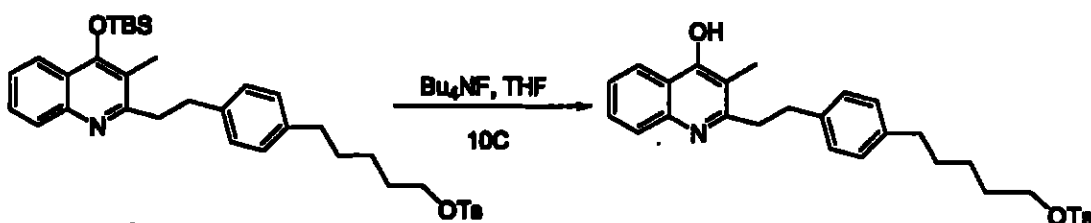
20

25

tosyloxypentyl)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-tert-butyl dimethylsilyloxy quinoline as the purified product.

Synthesis of 2-(2-(4-(5-tosyloxypentyl)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-hydroxyquinoline

20

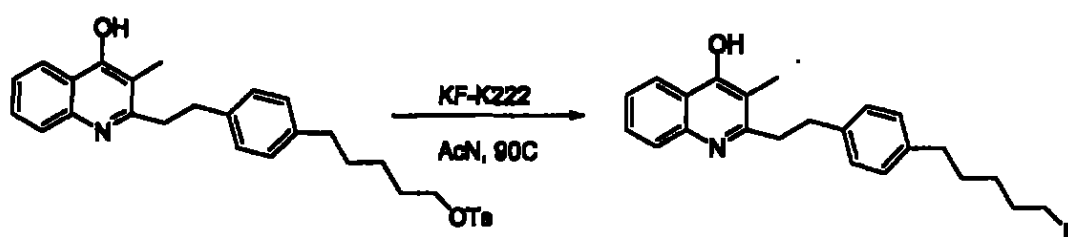


2-(2-(4-(5-Tosyloxypentyl)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-tert-butyl dimethylsilyloxy quinoline (0.405 mmol) is dissolved in a 15 mL round bottom flask and the flask is cooled to 10°C. Tetrabutylammonium fluoride solution (1.216

25

mmol, 1M in THF) is then added dropwise to the above solution while maintaining the reaction temperature at 10 °C. The mixture is stirred for 2 hours after which all the solvent is removed *in vacuo* and the crude is purified using a short plug of silica to obtain 2-(2-(4-(5-tosyloxypropyl)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-hydroxyquinoline as the purified product.

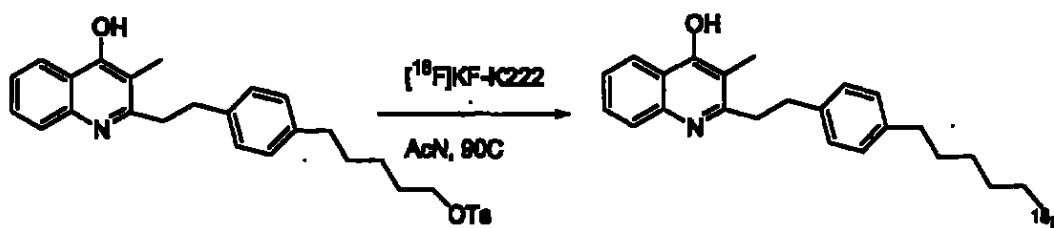
Synthesis of 2-(2-(4-(5-fluoropentyl)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-hydroxy quinoline



10

To a solution of potassium fluoride and Kryptofix 222 in 2 mL acetonitrile (0.0993 mmol each) is added a solution of 2-(2-(4-(5-tosyloxypropyl)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-hydroxyquinoline (0.0993 mmol) in 1mL acetonitrile. The flask is then fitted with a reflux condenser and the solution is immersed in an oil bath preheated to 90 °C and refluxed for 30 minutes. The solution is then cooled to room temperature and the contents concentrated on a rotary evaporator. The crude mixture obtained is subjected to silica gel chromatography to obtain the desired compound.

Synthesis of 2-(2-(4-(5-[¹⁸F]-fluoropentyl)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-hydroxy quinoline



To a 5 mL reaction vial containing 500 mCi of ¹⁸F in 350mg of ¹⁸O water is added a 1 mL solution consisting of 10 mg of Kryptofix 222, 1 mg potassium carbonate, 0.005 mL water and 0.95 mL acetonitrile. The vial is heated to remove all

25

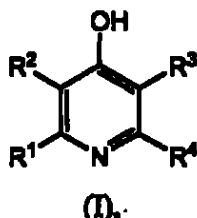
the solvents and dry acetonitrile (1 mL) is added to the vial. This is also removed by evaporation. 2-(2-(4-(5-Tosyloxypentyl)phenyl)ethyl)-3-methyl-4-hydroxyquinoline (5 mg) in acetonitrile is then added. The vial is sealed and heated for 30 minutes at 100 °C. The mixture is diluted with dichloromethane and passed through a chromatography cartridge and eluted with tetrahydrofuran. The solvent is evaporated to provide the desired product.

It will be evident to one skilled in the art that the present disclosure is not limited to the foregoing illustrative examples, and that it can be embodied in other specific forms without departing from the essential attributes thereof. It is therefore desired that the examples be considered in all respects as illustrative and not restrictive, reference being made to the appended claims, rather than to the foregoing examples, and all changes which come within the meaning and range of equivalency of the claims are therefore intended to be embraced therein.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of formula (I)



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R^1 and R^2 are alkoxy optionally substituted with an imaging moiety; or

- 10 R^1 and R^2 , together with the carbon atoms to which they are attached, form a six-membered aromatic ring containing zero or one nitrogen atoms optionally substituted with alkoxy or an imaging moiety; wherein the alkoxy is further optionally substituted with an imaging moiety; and

- 15 R^3 and R^4 are independently alkenyl, alkyl, alkynyl, aryloxyalkyl, or arylalkyl, wherein the alkenyl, the alkyl, the alkynyl, and the alkyl part of the aryloxyalkyl and the arylalkyl are each optionally substituted with an imaging moiety, and wherein the aryl part of the aryloxyalkyl and the arylalkyl are optionally substituted with alkoxy, a second alkyl group, or an imaging moiety, wherein the alkoxy and the second alkyl group are each optionally substituted with an imaging moiety;

- 20 provided that at least one imaging moiety is present.

2. The compound of Claim 1 wherein the imaging moiety is selected from a radioisotope for nuclear medicine imaging, a paramagnetic species for use in MRI imaging, an echogenic entity for use in ultrasound imaging, a fluorescent entity for use in fluorescence imaging, and a light-active entity for use in optical imaging.
- 25

3. The compound of Claim 2 wherein the imaging moiety is a paramagnetic species for use in MRI imaging, wherein the paramagnetic species is selected from Gd^{3+} , Fe^{3+} , In^{3+} , and Mn^{2+} .

4. The compound of Claim 2 wherein the imaging moiety is an echogenic entity for use in ultrasound imaging, wherein the echogenic entity is a fluorocarbon encapsulated surfactant microsphere.

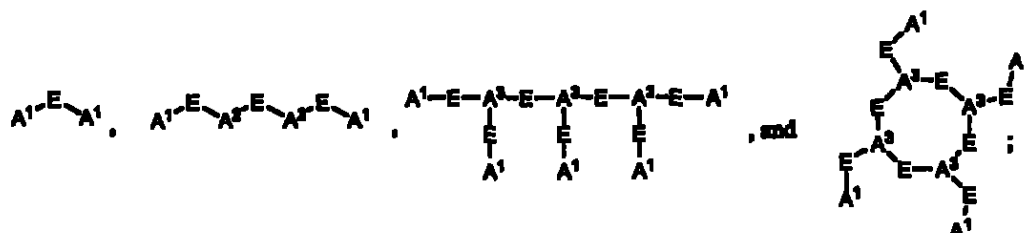
5

5. The compound of Claim 2 wherein the imaging moiety is a radioisotope for nuclear medicine imaging wherein the radioisotope is selected from ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , and ^{68}Ga .

10 6. The compound of Claim 5 wherein the radioisotope is ^{18}F .

7. The compound of Claim 5 wherein the radioisotope is $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

8. An imaging agent comprising a compound of formula (I) and a metal bonding
15 unit having a formula selected from



wherein

20 each A^1 is independently selected from a bond to the compound of formula (I), $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{Pg})$, $-\text{OH}$, $-\text{PR}^5\text{R}^6$, and $-\text{P}(\text{O})\text{R}^7\text{R}^8$;

each A^2 is independently selected from S, O, and PR^5 ;

A^3 is N;

25 each E is independently selected from C_{1-10} alkylene substituted with 0-3 R^9 groups, C_{6-10} arylene substituted with 0-3 R^9 groups, C_{3-10} cycloalkylene substituted with 0-3 R^9 groups, heterocyclyl- C_{1-10} alkylene substituted with 0-3 R^9 groups, C_{6-10} aryl- C_{1-10} alkylene substituted with 0-3 R^9 groups, and heterocyclyl substituted with 0-3 R^9 groups;

R^5 and R^6 are each independently selected from a bond to the compound of formula (I), C_{1-10} alkyl substituted with 0-3 R^8 groups, C_{6-10} aryl substituted with 0-3 R^8 groups, C_{3-10} cycloalkyl substituted with 0-3 R^8 groups, heterocyclyl- C_{1-10} alkyl substituted with 0-3 R^8 groups, and heterocyclyl substituted with 0-3 R^8 groups;

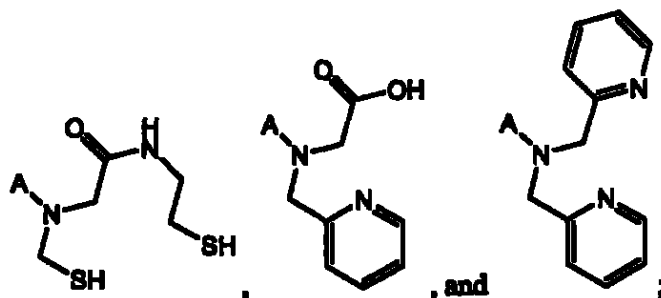
- 5 R^7 and R^8 are each independently selected from a bond to the compound of formula (I), C_{1-10} alkyl substituted with 0-3 R^9 groups, C_{6-10} aryl substituted with 0-3 R^9 groups, C_{3-10} cycloalkyl substituted with 0-3 R^9 groups, heterocyclyl- C_{1-10} alkyl substituted with 0-3 R^9 groups, C_{6-10} aryl- C_{1-10} alkyl substituted with 0-3 R^9 groups, heterocyclyl substituted with 0-3 R^9 groups, and hydroxy;

- 10 each R^9 is independently selected from a bond to the compound of formula (I), C_{2-4} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxycarbonyl, di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{1-6} alkylcarbonyl, amino, cyano, C_{3-6} cycloalkyl, formyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, nitro, and oxo; and

Pg is a thiol protecting group;

- 15 provided at least one bond to the compound of formula (I) is present.

9. A complex comprising a compound of formula (I) and a metal bonding unit having a formula selected from



- 20 wherein A is a bond to the compound of formula (I).

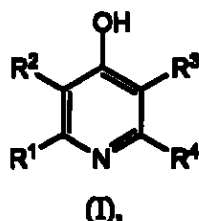
10. The complex of Claim 9 wherein the imaging moiety is ^{99m}Tc .

11. A composition comprising a compound of Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

12. A method of imaging myocardial perfusion in a patient, the method comprising:

48
47

- (a) administering to a patient a compound of formula (I)



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

- 5 R^1 and R^2 are alkoxy optionally substituted with an imaging moiety; or
 R^1 and R^2 , together with the carbon atoms to which they are attached, form a
 six-membered aromatic ring containing zero or one nitrogen atoms optionally
 substituted with alkoxy or an imaging moiety; wherein the alkoxy is further
 optionally substituted with an imaging moiety; and
- 10 R^3 and R^4 are independently alkenyl, alkyl, alkynyl, aryloxyalkyl, or
 arylalkyl, wherein the alkenyl, the alkyl, the alkynyl, and the alkyl part of the
 aryloxyalkyl and the arylalkyl are each optionally substituted with an imaging
 moiety, and wherein the aryl part of the aryloxyalkyl and the arylalkyl are optionally
 substituted with alkoxy, a second alkyl group, or an imaging moiety, wherein the
15 alkoxy and the second alkyl group are each optionally substituted with an imaging
 moiety;
 provided that at least one imaging moiety is present; and
- (b) acquiring an image of a site of concentration of the compound in the
patient by a diagnostic imaging technique.

20

13. The method of Claim 12 wherein the imaging moiety is a radioisotope for
nuclear medicine imaging, a paramagnetic species for use in MRI imaging, an
echogenic entity for use in ultrasound imaging, a fluorescent entity for use in
fluorescence imaging, or a light-active entity for use in optical imaging.

25

14. The method of Claim 13 wherein the imaging moiety is a paramagnetic
species for use in MRI imaging, wherein the paramagnetic species is selected from
 Gd^{3+} , Fe^{3+} , In^{3+} , and Mn^{2+} .

49
218

15. The method of Claim 13 wherein the imaging moiety is an echogenic entity for use in ultrasound imaging, wherein the echogenic entity is a fluorocarbon encapsulated surfactant microsphere.
- 5 16. The method of Claim 13 wherein the imaging moiety is a radioisotope for nuclear medicine imaging wherein the radioisotope is selected from ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , and ^{68}Ga .
17. The method of Claim 16 wherein the radioisotope is ^{18}F .
- 10 18. The method of Claim 16 wherein the radioisotope is $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

59
449

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/36275

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: C07D 211/72(2006.01);215/16(2006.01);A61K 51/04(2006.01)

USPC: 546/155,296;424/1.63

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 546/155, 296; 424/1.63

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
NONE

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6,403,054 B1 (LIU) 11 June 2002 (11.06.2002), see entire document.	1-18
A	US 5,087,440 A (CACHERIS et al) 11 February 1992 (11.02.1992), see entire document.	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family member.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may show doubts on priority claim(s) or which is used to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"X" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Z" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combinations being obvious to a person skilled in the art

"W" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 March 2006 (22.03.2006)

Date of mailing of the international search report

06 APR 2006

Name and mailing address of the ISA/IJS

Mail Stop PCT, Attn: ISA/IJS

Commissioner for Patents

P.O. Box 1430

Alexandria, Virginia 22313-1430

Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer

Ziana Northington Davis

Telephone No. 571-272-1600

51
80

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPÉRACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

Oficina Internacional

(43) Fecha de publicación internacional
27 de Abril 2006 (27.04.2006)

(10) Número de publicación internacional

PCT

WO 2006/044280 A1

(51) Clasificación de patente internacional:
21/4763

1101L 21/3203,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, T7, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Número de solicitud internacional:

PCT/US2005/036275

(22) Fecha de presentación internacional:

11 Octubre 2005 (11.10.2005)

(25) Lenguaje de presentación:

inglés

(84) Estados Designados (A menos que se indique lo contrario, para todos los tipos de protección regional disponibles): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Biomédica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IB, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Lenguaje de publicación:

inglés

(30) Datos de prioridad:

60/619,678

18 de Octubre 2004 (18.10.2004) US

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto Estados Unidos de America)

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY [US/US]; Apartado Postal 4000, Route 206 y Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(72) Inventores; y

(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): PUROHIT, Ajay [US/US], 33 Country Village Lane, Sudbury, Massachusetts 01776 (US). CASEBIER, David S. [US/US], 161 Ember Lane, Carlisle, Massachusetts (US).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- En cuanto al derecho del solicitante para solicitar y la sea concedida una patente (Regla 4.17(ii)) para todas las designaciones
- En cuanto derecho del solicitante para reivindicar la prioridad de la primera solicitud (Regla 4.17 (iii)) para todas las designaciones

Publicada

- Con el reporte de búsqueda internacional

(74) Agentes: MINGO, Pamela et al; Bristol-Myers Squibb Company, Apartado Postal 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(81) Estados designados (A menos que se indique lo contrario, para todos los tipos de protección nacional disponibles): AE, AG, AL, AM,

(34) TITULO: COMPUESTOS PARA LA PRODUCCION DE IMÁGENES POR PERFUSIÓN MIOCARDIAL

(57) RESUMEN: La presente descripción está dirigida a los compuestos que comprenden fracciones de producción de imágenes y su uso para diagnosticar ciertos trastornos.

AS 1113048
52
SA

**COMPUESTOS PARA LA PRODUCCION DE IMAGENES POR PERFUSION
MIOCARDIAL**

CAMPO DE LA INVENCION

La presente descripción se dirige generalmente a los
5 compuestos que comprenden fracciones para producir imagen y
su uso para diagnosticar ciertos desórdenes.

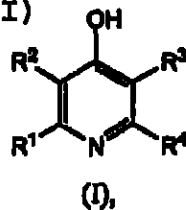
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La Mitochondria son organelos rodeados de membrana
distribuidos a través del citosol de la mayoría de las
10 células eucariotas y se concentran particularmente en el
tejido del miocardio. Existe una variedad de enzimas
encontradas en la mitocondria que catalizan la oxidación de
la materia orgánica que libera energía en el proceso. Una
enzima tal, MC-1 ("complejo mitocondrial 1" o "complejo 1"),
15 desempeña un papel importante en este proceso.

Se ha reconocido que interrumpiendo la función normal de
la mitocondria (por ejemplo, al unirla al MC-1) podría
concentrar convenientemente ciertos compuestos en la
mitocondria, y por lo tanto en el tejido del miocardio rico-
20 en mitocondria. Si estos compuestos fueron enlazados a una
fracción para producir imágenes tal acumulación podría ser
detectada, de tal modo que proporcionando los marcadores de
diagnóstico valiosos para la producción de imágenes de perfusión
miocardial, una técnica que evalúa flujo de sangre miocárdico regional
25 y viabilidad bajo tensión y condiciones de reposo.

53
4DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En una modalidad la presente descripción proporciona un compuesto de la fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 y R^2 son opcionalmente alcoxi substituido con una fracción de la producción de imágenes; ó

10 R^1 y R^2 , junto con los átomos de carbono a los cuales se unen, forman un anillo aromático con seis-miembros que contiene cero o un átomo de nitrógeno opcionalmente substituido con alcoxi o una fracción de producción de imagen; en donde el alcoxi es además substituido

15 opcionalmente con una fracción de la producción de imágenes;

y

R^3 y R^4 son independientemente alquenilo, alquilo, alquinilo, ariloxialquilo, o arilalquilo, en donde el alquenilo, el alquilo, el alquinilo, y la parte del alquilo

20 ariloxialquilo y del arilalquilo son cada uno substituido opcionalmente con una fracción de la producción de imágenes, y en donde la parte arilo del ariloxialquilo y del arilalquilo son substituidos opcionalmente con alcoxi, un segundo grupo alquilo, o una fracción de la producción de imágenes, en donde el alcoxi y el segundo grupo

25 alquilo son cada uno substituido opcionalmente con una fracción de la

23
54

producción de imágenes;

Siempre que por lo menos una fracción de la producción de imágenes esté presente.

En otra modalidad la fracción de la producción de imágenes se selecciona de un radioisótopo para la producción de imágenes de la medicina nuclear, una especie paramagnética para el uso en la producción de imágenes MRI, una entidad ecogénica para el uso en la producción de imágenes de ultrasonido, una entidad fluorescente para el uso en la producción de imágenes de la fluorescencia, y una entidad de luz-activa para el uso en la producción de imágenes ópticas.

En otra modalidad la fracción de la producción de imágenes es una especie paramagnética para el uso en la producción de imágenes MRI, en donde la especie paramagnética se selecciona de Gd^{3+} , Fe^{3+} , In^{3+} , y Mn^{2+} .

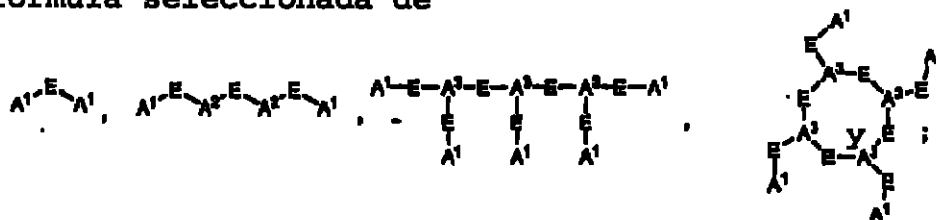
En otra modalidad la fracción de la producción de imágenes es una entidad ecogénica para el uso en la producción de imágenes de ultrasonido, en donde la entidad ecogénica es una microesfera surfactante encapsulada de fluorocarbono.

En otra modalidad la fracción de la producción de imágenes es un radioisótopo para la producción de imágenes de medicina nuclear en donde el radioisótopo se selecciona de ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{99m}Tc , ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , y ^{68}Ga . En otra modalidad el radioisótopo es ^{18}F . En otra

55
54

modalidad el radioisótopo es ^{99m}Tc .

En otra modalidad la presente descripción proporciona un agente de producción de imágenes que comprende un compuesto de la fórmula (I) y una unidad de enlace metálico que tiene una fórmula seleccionada de



en donde

10 cada A^1 es seleccionada independientemente de un enlace al compuesto de la fórmula (I), $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{Pg})$, $-\text{OH}$, $-\text{PR}^5\text{R}^6$, y $-\text{P}(\text{O})\text{R}^7\text{R}^8$;

cada A^2 es seleccionada independientemente de S, O, y PR^5 ;

A^3 es N;

15 cada E es seleccionada independientemente de alquileno de C_{1-10} sustituido con los grupos R^9 0-3, amileno de C_{6-10} sustituido con los grupos R^9 0-3, cicloalquileno de C_{3-10} sustituido con los grupos R^9 0-3, heterociclil-alquileno de C_{6-10} sustituido con los grupos R^9 0-3, arilo de C_{6-10} -alquileno de C_{1-10} sustituido con los grupos R^9 0-3, y heterociclil sustituido con los grupos R^9 0-3;

R^5 y R^6 son cada uno seleccionado independientemente de un enlace al compuesto de la fórmula (I), alquilo de C_{1-10} sustituido con los grupos R^8 0-3, arilo de C_{6-10} sustituido con los grupos R^8 0-3, cicloalquil de C_{3-10} sustituido con los

25

grupos R^0 0-3, heterociclil-alquil de C_{1-10} sustituido con los grupos R^0 0-3, y heterociclil sustituido con los grupos R^0 0-3;

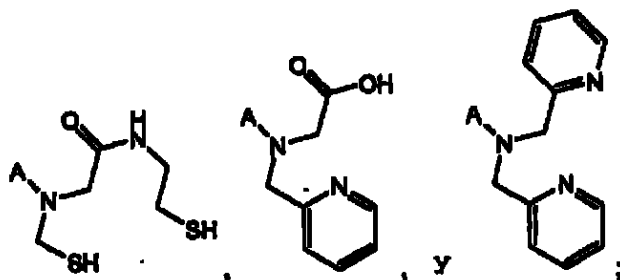
R^7 y R^8 son cada uno seleccionado independientemente de un enlace al compuesto de la fórmula (I), alquile de C_{1-10} sustituido con los grupos R^9 0-3, aril de C_{6-10} sustituido con los grupos R^9 0-3, cicloalquil de C_{3-10} sustituido con los grupos R^9 0-3, heterociclil-alquil de C_{1-10} sustituido con los grupos R^9 0-3, aril de C_{6-10} -alquil de C_{1-10} sustituido con los grupos R^9 0-3, heterociclil sustituido con los grupos R^9 0-3, e hidroxil;

10 cada R^9 es seleccionado independientemente de un enlace al compuesto de la fórmula (I), alquenil de C_{2-4} , alcoxi de C_{1-6} , alcoxicarbonil de C_{1-6} , di(alquil de C_{1-6})amino, alquilcarbonil de C_{1-6} , amino, ciano, cicloalquil de C_{3-6} , formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxil, nitro, y oxo; y

15 Pg es un grupo de protección tiol;

siempre que por lo menos un enlace al compuesto de la fórmula (I) esté presente.

En otra modalidad la presente descripción proporciona un complejo que comprende un compuesto de la fórmula (I) y una
20 unidad de enlace metálico que tiene una fórmula seleccionada de



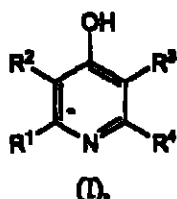
J-D
57

en donde A es un enlace para el compuesto de la fórmula (I).
En otra modalidad la fracción de la producción de imágenes es ^{99m}Tc .

En otra modalidad la presente descripción proporciona
5 una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I)
y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un
portador farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad la presente descripción proporciona un
método de producción de imágenes por perfusión miocárdial en
10 un paciente, el método comprende:

(a) administrar a un paciente un compuesto de la fórmula (I)



15 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde

R^1 y R^2 son alcoxi opcionalmente substituidos con una
fracción de la producción de imágenes; o

R^1 y R^2 , junto con los átomos de carbono a los cuales se
unen, forman un anillo aromático de seis miembros que
20 contienen cero o un átomo de nitrógeno opcionalmente
substituidos con alcoxi o una fracción de la producción de
imágenes; en donde el alcoxi es adicionalmente substituido
opcionalmente con una fracción de la producción de imágenes;
y

25 R^3 y R^4 son independientemente alquénilo, alquilo,

alquinilo, ariloxialquilo, o arilalquilo, en donde el alquenilo, el aquilo, el alquinilo, y la parte de alquilo del ariloxialquilo y del arilalquilo son cada uno substituido opcionalmente con una fracción de la producción de imágenes, y en donde la parte de arilo del ariloxialquilo y del arilalquilo son opcionalmente substituidos con alcoxi, un segundo grupo alquilo, o una fracción de la producción de imágenes, en donde el alcoxi y el segundo grupo alquilo son cada uno substituido opcionalmente con una fracción de la producción de imágenes;

siempre que por lo menos una fracción de la producción de imágenes esté presente; y

(b) adquirir una imagen de un sitio de concentración del compuesto en el paciente por una técnica de diagnóstico de producción de imágenes.

En otra modalidad la fracción de producción de imágenes es un radioisótopo para la producción de imágenes de la medicina nuclear, una especie paramagnética para el uso en la producción de imágenes MRI, una entidad ecogénica para el uso en la producción de imágenes de ultrasonido, una entidad fluorescente para el uso en la producción de imágenes de fluorescencia, o una entidad de luz-activa para el uso en la producción de imágenes ópticas.

En otra modalidad la fracción de la producción de imágenes es una especie paramagnética para el uso en la

130
59

producción de imágenes MRI, en donde la especie paramagnética es seleccionada de Gd^{3+} , Fe^{3+} , In^{3+} , y Mn^{2+} .

En otra modalidad la fracción de la producción de imágenes es una entidad ecogénica para el uso en la producción de imágenes de ultrasonido, en donde la entidad ecogénica es una microesfera surfactante encapsulada de fluorocarbono.

En otra modalidad la fracción de la producción de imágenes es un radioisótopo para la producción de imágenes de la medicina nuclear en donde el radioisótopo es seleccionado de ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{99m}Tc , ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , y ^{68}Ga . En otra modalidad el radioisótopo es ^{18}F . En otra modalidad el radioisótopo es ^{99m}Tc .

Todas las patentes, las solicitudes de la patente, y las referencias de la literatura citadas en la especificación son incorporadas aquí por referencia en su totalidad. En el caso de inconsistencias, la presente descripción, incluyendo las definiciones, prevalecerá.

De acuerdo a lo utilizado en la presente especificación, los términos siguientes tienen los significados indicados:

De acuerdo a como se utiliza aquí, las formas singulares "un", "una", y "el" incluye la referencia plural a menos que el contexto dicte claramente de otra manera.

El número de átomos de carbono en cualquier grupo particular se indica antes de la declaración del grupo. Por

ejemplo, el término "arileno de C₆₋₁₀" indica un grupo del arileno que contiene de seis a diez átomos de carbono, y el término "arileno de C₆₋₁₀ - alquilenos de C₁₋₁₀," se refiere a un grupo arilo de seis a diez átomos de carbono unidos a un
5 grupo alquilenos de uno a diez átomos de carbono.

El término "alquenilo," de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a un grupo de cadena recta o ramificada de dos a dieciséis átomos de carbono que contienen por lo menos un enlace doble carbono-carbono.

10 El término "alcoxi", de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquilo unido a una fracción molecular madre a través de un átomo de oxígeno.

El término "alcoxycarbonilo", de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alcoxi unido a la
15 fracción molecular madre a través de un grupo carbonil.

El término "alquilo", de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a un grupo derivado de un hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 16 átomos de carbono.

20 El término "alquylcarbonilo", de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquilo unido a la fracción molecular madre a través de un grupo carbonil.

EL término "alquilenos", de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a un grupo divalente de dos a diez y seis
25 átomos de carbono derivados de una cadena lineal o ramificada

de hidrocarburo saturado.

El término "alquinilo", de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de dos a diez y seis átomos de carbono que
5 contienen por lo menos un triple enlace carbono-carbono.

El término "amino", de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a $-NH_2$.

El término "arilo", de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a un grupo fenil, o un sistema de anillo bicíclico
10 fusionado en donde uno o más de los anillos es un grupo fenilo. Los sistemas de anillo bicíclicos fusionados consisten de un grupo fenilo fusionado a un grupo de cicloalquenil monocíclico, un grupo cicloalquil monocíclico, u otro grupo fenilo. Los grupos arilo de la presente invención
15 pueden estar unidos a la fracción molecular madre a través de cualquier átomo de carbono sustituible en el grupo. Los ejemplos representativos de los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo, y tetrahidronaftilo.

20 El término "arilalquilo", de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquilo substituido con uno o dos grupos arilo.

El término "arilalquileno," de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a un grupo arilalquilo divalente, en donde
25 un punto de unión a la fracción molecular madre se encuentra

en la porción arilo y el otro se encuentra en la porción de alquilo.

El término "arileno," de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a un grupo arilo divalente.

5 El término "ariloxi," de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a un grupo arilo unido a la fracción molecular madre a través de un átomo de oxígeno.

10 El término "ariloxialquilo," de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquilo substituido con uno o dos grupos ariloxi.

El término "carbonilo," de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a $-C(O)-$.

El término "ciano," de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a $-CN$.

15 El término "cicloalqueno," de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, o tricíclico, parcialmente insaturado, no-aromático que tiene de tres a catorce átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de los grupos
20 cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a, ciclohexeno, octahidronaftaleno, y norbornileno.

El término "cicloalquilo," de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico, o tricíclico saturado que tiene de
25 tres a catorce átomos de carbono y cero heteroátomos. Los

62
63

ejemplos representativos de los grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo, biciclo[3.1.1]heptilo, y adamantilo.

El término "cicloalquileno," de acuerdo a como se
5 utiliza aquí, se refiere a un grupo cicloalquilo divalente.

El término "dialquilamino," de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a $-NR^xR^y$, en donde R^x y R^y , en donde R^x y R^y son cada uno grupos alquilo.

El término "formilo," de acuerdo a como se utiliza aquí,
10 se refiere a $-CHO$.

Los términos "halo", y "halógeno" de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a F, Cl, Br, y I.

El término "halolacoxi," de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a un grupo haloalquilo unido a una fracción
15 molecular madre a través de un átomo de oxígeno.

El término "haloalquilo," de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquilo substituido por uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.

El término "heterociclilo," de acuerdo a como se utiliza
20 aquí, se refiere a un anillo de cinco-, seis-, o siete- miembros que contienen uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de cinco-miembros tiene de cero a tres enlaces dobles. El término "heterociclil"
25 también incluye grupos bicíclicos en los cuales el anillo

67
64

heterociclilo está fusionado a un grupo fenilo, un grupo cicloalquenil monocíclico, un grupo cicloalquil monocíclico, u otro grupo heterociclil monocíclico. Los grupos heterociclilo de la presente invención pueden estar unidos a una fracción
5 moléculal madre a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno. Ejemplos de los grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, pioerazinilo, piperidinilo, pirazolilo,
10 piridinilo, pirrolidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, y tiomorfolinilo.

El término "heterociclialquilo," de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a un grupo heterociclilo unido a una fracción moléculal madre a través de un grupo alquilo.

15 El término "heterociclialquileño," de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a un grupo heterociclialquilo divalente, en donde un punto de unión a la fracción moléculal madre está en la porción de heterociclilo y la otra está en la porción alquilo.

20 El término "hidroxi," de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a -OH.

El término "nitro," de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a -NO₂.

El término "oxo," de acuerdo a como se utiliza aquí, se
25 refiere a =O.

64
65

El término "Pg," de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a un grupo de protección tiol. Los grupos de protección tiol ejemplares incluyen aquellos listados en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York (1991). Cualquier grupo de protección tiol conocido en el estado previo de la técnica puede ser utilizado. Ejemplos de grupos de protección tiol incluyen, pero no se limitan a, acetamidometilo, benzamidometilo, 1-etoxietil, benzoilo, y trifenilmetilo.

10 El término "fracción de producción de imágenes," de acuerdo a como se utiliza aquí, se refiere a una porción de una molécula que se permite para la generación de imágenes de diagnostico. Las técnicas utilizadas para generar las imágenes de diagnostico son conocidas por las personas
15 experimentadas en la técnica. Ejemplos de agentes de producción de imágenes incluyen, pero no se limitan a, radioisotopos para la producción de imágenes de medicina nuclear, radiosiotopos para la producción de imágenes CT de rayos-X, especies paramagnéticas para el uso en la producción
20 de imágenes MRI, entidades endogénicas para el uso en la producción de imágenes de ultrasonido, entidades fluorescentes para el uso en la proyección de imágenes de fluorescencia, y entidades activas-ligeras para el uso en la proyección de imágenes ópticas.

25 Ejemplos de las fracciones de producción de imágenes de

66

medicina nuclear incluyen ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , y ^{68}Ga . El ^{11}C -palmitato se ha utilizado para investigar la oxidación de los ácidos grasos y el ^{11}C -acetato se ha utilizado para evaluar el metabolismo de oxidación en el miocardio (Circulación 1987, 76, 687-696). El ^{11}N -amoníaco se ha utilizado ampliamente para la perfusión miocárdica de imagen (Circulación 1989, 80, 1328-1337). Los agentes que contienen ^{18}F se han utilizado como agentes que producen imágenes para la hipoxia y el cáncer (Drugs of the Future 2002, 27, 655-667). Los agentes iodados del ácido 15-(p-(^{123}I)-iodofenil)-pentadecanoico y del ácido 15-(p-(^{123}I)-iodofenil)-3(R,S)-metilpentadecanoico se han utilizado para la producción de imágenes del metabolismo miocárdico.

Ejemplos adicionales de la fracción de proyección de imágenes incluyen la absorción de rayos-X o átomos "pesados" de número atómico 20 o mayor. Un átomo pesado frecuentemente utilizado en los agentes de producción de imágenes de rayos-X es el yodo. Recientemente, los agentes de producción de imágenes de rayos-X comprendidos de quelatos y poliquelatos metálicos comprendidos de una pluralidad de iones metálicos que han sido descritos (ver Patente Norteamericana No. Ser. 5,804,161; WO91/14460; y WO92/17215). Los metales representativos incluyen Re, Sm, Ho, Lu, Pm, Y, Bi, Pd, Gd, La, Au, Yb, Dy, Cu, Dy, Cu, Rh, Ag, e Ir.

Los agentes de producción de imágenes MRI pueden

67

contener uno o más iones metálicos paramagnéticos. Los iones pueden estar presentes en la forma de quelatos metálicos, complejos, o partículas de óxido metálico. Los ejemplos de quelatos para los iones metálicos paramagnéticos en los
5 agentes de producción de imágenes MRI se describen en la Patente Norteamericana Números de serie 5,412,148 y 5,760,191. Ejemplos de poliquelantes útiles para el complejo de más de un ión metálico paramagnético se encuentran en las Patentes Norteamericanas Nos. ser. 5,801,228; 5,567,411; y
10 5,281,704. La Patente Norteamericana No. Ser. 5,520,904 describe composiciones de partículas comprendidas de iones metálicos paramagnéticos para el uso como agentes de proyección de imágenes MRI. Ejemplos de los metales incluyen Gd^{3+} , Fe^{3+} , In^{3+} , y Mn^{2+} .

15 Los agentes de producción de imágenes de ultrasonido pueden comprender una microburbuja de un gas biocompatible, un portador de líquido, y una microesfera surfactante. De acuerdo a como se ha utilizado aquí, el término "portador líquido" significa solución acuosa y el término "surfactante"
20 significa cualquier material anfifílico el cual puede producir una reducción en la tensión interfacial en una solución. Una lista de surfactantes apropiados para formar microesferas surfactantes está descrito, por ejemplo, en la Patente Europea EP0727225A2. El término "microesfera
25 surfactante" incluye microesferas, nanoesferas, liposomas,

vesículas, y similares. El gas biocompatible puede ser cualquier gas fisiológicamente aceptado, que incluye por ejemplo, aire o fluorocarbono, tal como un perfluoroalcano C₃-C₅, el cual proporciona la diferencia en ecogenicidad y así
5 el contraste en la producción de imágenes de ultrasonido. El gas puede ser encapsulado, contenido, o de otra forma restringido en o por la microesfera a la cual está unida el resto de la molécula. La unión puede ser covalente, iónica o por las fuerzas de vander Waals. Ejemplos específicos de
10 tales agentes de contraste incluyen, por ejemplo, lípidos encapsulados de perfluorocarburos con una pluralidad de peptidos de unión receptores de la neovasculatura del tumor, polipéptidos, o peptidomiméticos. Ejemplos de las fracciones de la producción de imágenes llenas de gas incluyen las
15 encontradas en la Patente Solicitud de Patente Norteamericana No. Ser. 09/931,317, presentada el 16 de Agosto 2001, y las Patentes Norteamericanas No. de Serie 5,088,499; 5,547,656; 5,228,446; 5.585.112; y 5.846.517.

El término "microburbujas," de acuerdo a como se utiliza
20 aquí, se refiere a las vesículas que son caracterizadas generalmente por la presencia de una o más membranas o paredes que rodean un vacío interno que se llena con un gas o de un precursor del mismo. Las microburbujas ejemplares incluyen, por ejemplo, liposomas, micelas, y similares.

25 "Auxiliares" o "co-ligandos" son ligandos que se pueden

68
69

incorporar dentro de un radiofarmacéutico durante su síntesis. Pueden servir para completar la esfera de coordinación del radionucleido junto con la unidad de enlace del quelante o del radionucleido del reactivo. Para los

5 radiofarmacéuticos comprendidos de un sistema de ligando binario, la esfera de coordinación del radionucleido se puede componer de uno o más quelantes o unidades de unión de uno o más reactivos y un o más auxiliares o co-ligandos, siempre que hay un total de dos tipos de ligandos, quelantes, o

10 unidades de enlace. Por ejemplo, un radiofarmacéutico comprendido de un quelante o unidad de enlace de un reactivo y dos del mismo auxiliar o co-ligando y un radiofarmacéutico comprendido de dos quelantes o unidades de enlace a partir de uno o dos reactivos y un auxiliar o co-ligando se considera

15 que ambos están comprendidos de sistemas de ligando binarios. Para los radiofarmacéuticos comprendidos de un sistema de ligando ternario, la esfera de coordinación del radionucleido se puede componer de uno o más quelantes o unidades de enlace de uno o más reactivos y uno o más de dos diversos tipos de

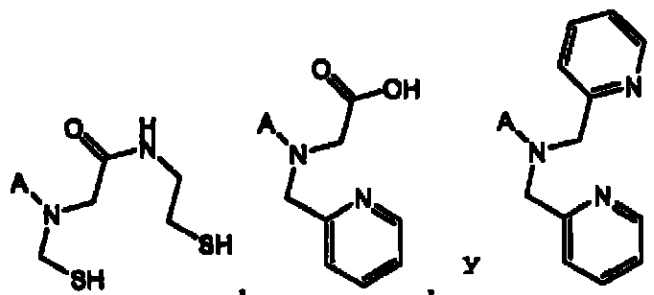
20 auxiliares o co-ligandos, siempre que hay un total de tres tipos de ligandos, quelantes, o unidades de enlace. Por ejemplo, un radiofarmacéutico comprendido de un quelante o unidad de unión a partir de un reactivo y dos diferentes auxiliares o co-ligandos es considerado por ser comprendido

25 de un sistema de ligando ternario. El auxiliar o los co-

69
70

ligandos útiles en la preparación de radiofarmacéuticos y en los kits de diagnóstico, útiles para la preparación de los radiofarmacéuticos puede ser comprendido de uno o más átomos donantes de oxígeno, nitrógeno, carbón, sulfuro, fósforo, arsénico, selenio, y telurio. Un ligando puede ser un ligando de transferencia en la síntesis de un radiofarmacéutico y también sirve como un radiofarmacéutico o co-ligando en otro radiofarmacéutico. Si un ligando es denominado transferencia o auxiliar o co-ligando depende si el ligando permanece en la esfera de coordinación del radionucleido en el radiofarmacéutico, el cuál es determinado por la química de coordinación del radionucleido y el quelante o la unidad de unión del reactivo o de los reactivos. Los términos "quelante" y "unidad de enlace," de acuerdo a como se ha utilizado aquí, se refiere a un grupo en un reactivo que enlaza a un ion metálico con la formación de enlaces químicos con uno o más átomos donadores. Ejemplos de quelantes se describen en la Patente Norteamericana No. Ser. 6.511.648. En un ejemplo de la presente descripción la unidad de unión es seleccionada de

20



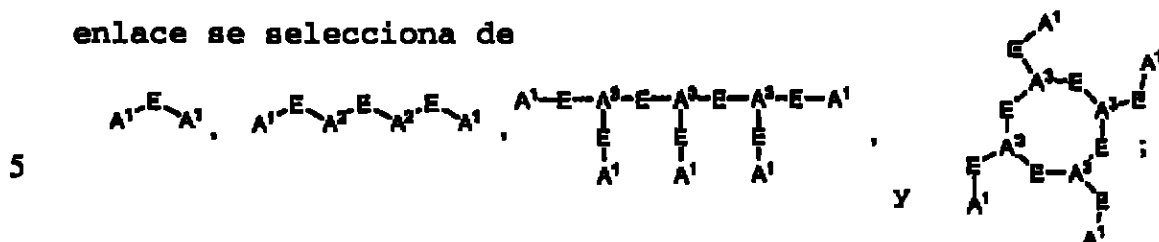
en donde A es un enlace al compuesto de la fórmula (I).

25 La síntesis de estos compuestos se describe en la Patente

26
71

Internacional WO03/086476.

En otro ejemplo de la presente descripción la unidad de enlace se selecciona de



en donde cada A^1 es seleccionada independientemente de un enlace al compuesto de la fórmula (I), $-NR^5R^6$, $-SH$, $-S(Pg)$, $-OH$, $-PR^5R^6$, y $-P(O)R^7R^8$;

10 cada A^2 es seleccionada independientemente de S, O, y PR^5 ;

A^3 es N;

cada E es seleccionado independientemente de alquileno de C_{1-10} sustituido con los grupos R^9 0-3, arileno de C_6-
 15 $_{10}$ sustituido con los grupos R^9 0-3, cicloalquileno C_{3-10} sustituido con los grupos R^9 0-3, heterociclil-
 alquileno de C_{1-10} sustituido con los grupos R^9 0-3, aril de C_{1-10} -alquileno de C_{1-10} sustituidos con los
 grupos R^9 0-3, y el heterociclil sustituido con los
 20 grupos R^9 0-3;

R^5 y R^6 son cada uno seleccionados independientemente de un enlace al compuesto de la fórmula (I), alquil de C_{1-10}
 sustituido con los grupos R^8 0-3, aril de C_{6-10} sustituido
 con los grupos R^8 0-3, cicloalquil de C_{3-10} sustituido con los
 25 grupos R^8 0-3, heterociclil-alquil de C_{6-10} sustituido con los

27
72

grupos R^8 0-3, heterociclil de C_{6-10} substituido con los grupos R^8 0-3;

R^7 y R^8 son cada uno seleccionado independientemente de un enlace al compuesto de la fórmula (I), alquil de C_{1-10} substituido con los grupos R^9 0-3, aril de C_{6-10} substituido con los grupos R^9 0-3, cicloalquil de C_{3-10} substituido con los grupos R^9 0-3, heterociclil-alquil de C_{1-10} substituido con los grupos R^9 0-3, aril de C_{6-10} -alquil de C_{1-10} substituido con grupos R^9 0-3, heterociclil substituido con los grupos R^9 0-3, e hidroxi;

cada R^9 es seleccionado independientemente de un enlace al compuesto de la fórmula (I), alquenil de C_{2-4} , alcoxi C_{1-6} , alcoxycarbonil de C_{1-6} , di(alquil de C_{1-6})amino, alquilcarbonil de C_{1-6} , amino, ciano, cicloalquil de C_{3-6} , formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hydroxy, nitro, y oxo; y

Pg es un grupo de protección tiol;

siempre que por lo menos un enlace al compuesto de la fórmula (I) esté presente.

Estos compuestos así como su síntesis son conocidos por la personas experimentadas en estado previo de la técnica.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" de acuerdo a como se ha utilizado aquí, se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la descripción que, sobre la administración a un recipiente, es capaz de proporcionar (directamente o indirectamente) un compuesto de

72
73

esta descripción o un metabolito o un residuo del mismo. Típicamente, los derivados son los que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de la descripción cuando tales compuestos se administran a un mamífero (por ejemplo, al permitir que un compuesto oral administrado sea absorbido más fácilmente en la sangre) o que mejore la liberación del compuesto madre a un compartimiento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) concerniente a la especie madre.

10 De acuerdo a como se ha utilizado aquí, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que están, dentro del alcance del juicio médico sano, conveniente para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y de
15 animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, correspondiente con un cociente razonable beneficio/riesgo.

Los compuestos de la presente descripción pueden ser utilizadas en un método de producción de imágenes incluyendo
20 métodos de producción de imágenes en paciente que comprende administrar uno o más compuestos al paciente por la inyección, infusión, o cualquier otro método conocido, y el área de la producción de imágenes del paciente en donde el hecho del interés es localizado.

25 La dosificación a ser administrada y el modo particular

de administración variarán dependiendo de factores tales como edad, peso, y región particular que se tratará, así como el agente particular usado, el uso del diagnóstico contemplado, y la forma de la formulación (por ejemplo, suspensión, emulsión, microesfera, liposoma, o similares), como es sabido por las personas experimentadas en la técnica.

Típicamente, la dosificación es administrada en niveles inferiores y se aumenta hasta que se alcanza el efecto de diagnóstico deseado. En una modalidad, los compuestos de la invención pueden ser administrados por inyección intravenosa, generalmente en solución salina, en una dosis de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100m Ci por 70 kilogramos de peso corporal (y todas las combinaciones y subcombinaciones de los intervalos de dosificación y las dosificaciones específicas en el mismo), o, por ejemplo, en una dosis de aproximadamente de 0.5 a aproximadamente 50 mCi. Se realiza la producción de imágenes usando las técnicas conocidas por las personas experimentadas en el estado previo de la técnica.

Para el uso como agentes de producción de imágenes de la medicina nuclear, las composiciones de la presente descripción, administradas por inyección intravenosa, variará típicamente en dosis de aproximadamente 0.5 $\mu\text{mol/kg}$ a aproximadamente 1.5 mmol/kg (y todas las combinaciones y subcombinaciones de los intervalos de

74
75

la dosificación y de las dosificaciones específicas en las mismas), por ejemplo aproximadamente 0.8 $\mu\text{mol/kg}$ a aproximadamente 1.2 mmol/kg .

Para el uso como agentes de la producción de imágenes MRI, las composiciones de la presente descripción pueden ser utilizadas en una forma similar como otros agentes MRI de acuerdo a lo descrito en la Patente Norteamericana Ser. No. 5,155,215 y 5,087,440; Magn. Reson. Med. 1986, 3,808; Radiology 1988, 166, 835; y radiology 1988, 166, 693.

Generalmente, las soluciones acuosas estériles de los agentes de contraste pueden ser administradas a un paciente intravenosamente en las dosificaciones que se varían de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1.0 mmoles por kilogramo de peso corporal (y todas las combinaciones y subcombinaciones de los intervalos de la dosificación y de las dosificaciones específicas en las mismas).

Los agentes de producción de imágenes de ultrasonido de la presente descripción pueden ser administradas por inyección intravenosa en una cantidad desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30 μL (y todas las combinaciones y subcombinaciones de los intervalos de la dosificación y de las dosificaciones específicas en las mismas) del gas ecogénico por kilogramo de peso corporal o por la infusión a una rapidez de aproximadamente 3 $\mu\text{L/kg/min}$.

Los compuestos de la presente descripción pueden

contener uno o más centros quirales y existen en diferentes formas activas ópticamente. Se debe entender que la presente descripción comprende todas las formas isoméricas estereoquímicas, o mezclas de las mismas. Cuando los

5 compuestos de la fórmula (I) contienen un centro quiral, los compuestos existen en dos formas enantioméricas. Los enantiómeros pueden ser resueltos por los métodos conocidos en el estado previo de la técnica, por ejemplo, por la formación de sales diastereoisoméricas que pueden ser

10 separadas por cristalización, gas-líquido, o cromatografía líquida; o por la reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo de enantiómero-específico. Será apreciado que en donde el enantiómero deseado es convertido en otra entidad química por una técnica de separación, entonces se requiere

15 un paso adicional para formar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, los enantiómeros específicos se pueden sintetizar por síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, substratos, catalizadores, o solventes, o al convertir un enantiómero en otro por transformación

20 asimétrica. Los compuestos de inicio de la estereoquímica particular, cualquiera está disponible comercialmente o se pueden hacer y resolver por las técnicas conocidas en el estado previo de la técnica.

Cuando cualquier variable se encuentra más de una vez en

25 cualquier substituyente o en cualquier fórmula, su definición

76
77

en cada suceso es independiente de su definición en cada otro suceso. Así, por ejemplo, si un grupo, o pluralidad de grupos, se muestra para ser substituido con hasta dos R^{10} , entonces el grupo(s) puede ser substituido opcionalmente con hasta dos R^{10} , y R^{10} en cada suceso en cada grupo es seleccionado independientemente de la lista definida de R^{10} . También, a modo de ejemplo, para el grupo $-N(R^{11})_2$, cada uno de los dos substituyentes de R^{11} en N es seleccionado independientemente de la lista definida de R^{11} posible. Las combinaciones de los substituyentes y/o variables son permitidas solamente si tales combinaciones dan lugar a compuestos estables.

La presente descripción ahora será descrita con respecto a ciertas modalidades las cuales no intentan limitar su alcance. Al contrario, la presente descripción cubre todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes como pueden estar incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones. De esta forma, los ejemplos siguientes ilustrarán una práctica de la descripción, se entiende que los ejemplos son para el propósito de ilustración y son presentados para proporcionar lo que se cree que es más útil y la descripción fácilmente entendida de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

Las abreviaturas usadas dentro de los ejemplos son como sigue: PPTS para piridinio p-toluenosulfonato; DCM para

27
78

diclorometano; THP para tetrahidropirano; nBuLi para n-butilitio; THF para tetrahidrofurano; TsOH para el ácido p-toluenesulfónico; MeOH para metanol; Hr para hora; TsCl para cloruro de p-toluenosulfonil; DMAP para N,N-dimetilaminopiridina; DIEA para N,N-diisopropiletilamina; EtOH para etanol; Ts para p-toluenosulfonil; AcN para acetonitrilo; TBSCl para cloruro de tert-butildimetilsilil; DMF para N,N-dimetilformamida; TBS para tert-butildimetilsilil; Concd. para concentrado; TBAF para fluoruro de tetrabutilamonio; BU para butilo; NaOEt para etoxido de sodio; Me para metilo; Et₂O para el dietil éter; y Bu₄NF para el fluoruro de tetrabutilamonio.

Ejemplo 1

Síntesis de 2,3-dimetoxi-4-hidroxi-5-metil-6-(9-

15

[¹⁸F]fluorononil)piridina

Síntesis de 9-tetrahidropiranilox-1-bromononano

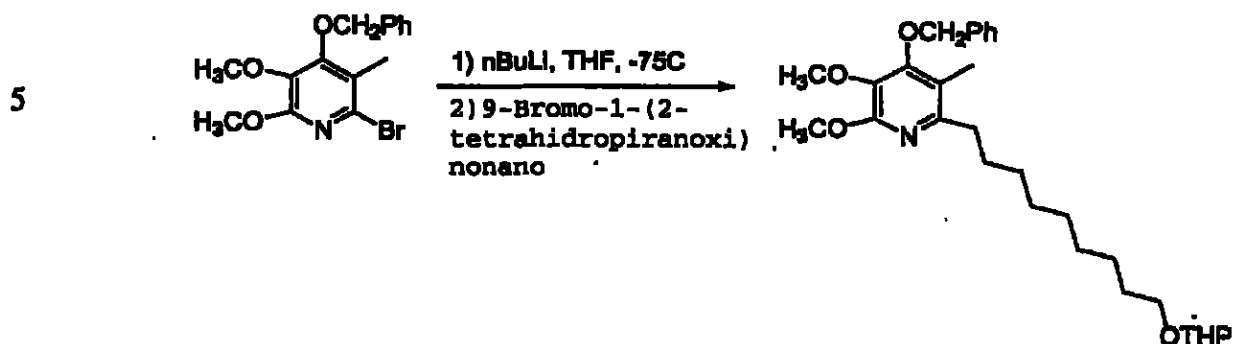


El 9-Bromo-1-nonanol (9 mmol) es disuelto en cloruro de metileno (10 ml) y a este se le agrega piridinio p-toluenosulfonato (0.009 mol) y dihidropirano (13.5 mmol). La mezcla es agitada por 4 horas después de lo cual la solución es vertida en un embudo de decantación y enjuagada con agua y salmuera y secada con MgSO₄. La solución se filtro y se concentró en vacío y se purificó con el uso de un tapón de

78
79

sílice para proporcionar el producto purificado.

Síntesis de 2,3-dimetoxi-4-benciloxi-5-metil-6-(2-tetrahidropiranoxinonil)-piridina

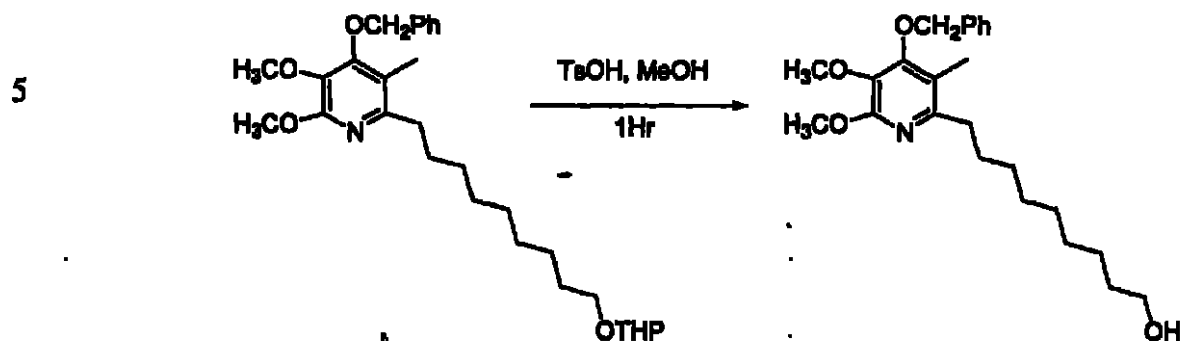


- 10 A 2,3-dimetoxi-4-benciloxi-5-metil-6-bromopiridina
(preparada de conformidad con el procedimiento descrito en J.
Am Chem. Soc. 1977,99,7014-7019; 0.74 mmol) colocado en un
matraz de fondo redondo se agregaron 8 ml de tetrahidrofurano
anhidro bajo nitrógeno y la solución es enfriada a -75°C. La solución
15 n-Butilitio (2.5 M en hexano, 0.81 mmol) después es agregada a la
mezcla anterior y la mezcla es agitada por 15 minutos. El 9-
Tetrahidropiraniloxy-1-bromononano (1.11 mmol) después es agregado con
jeringa y la mezcla es agitada por 3 horas a -75°C. Entonces se agrega
agua (1 ml) a la mezcla anterior y la mezcla es agitada por 5 minutos
20 después de lo cual se vierte en un embudo de decantación y se extrae
con cloruro de metileno. Las extracciones son filtradas a través de una
almohadilla de tierra de diatomeas (tal como Celite®), enjuagadas con
salmuera, secada con MgSO₄, filtradas y concentradas. El concentrado es
purificado por cromatografía de gel de sílice para obtener 2,3-
25 dimetoxi-4-benciloxi-5-metil-6-(9-tetrahidropiranoxinonil)piridina como

25
80

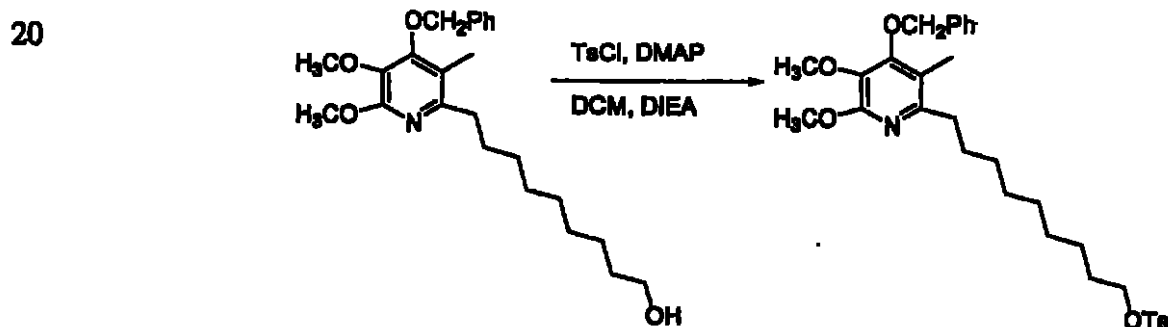
el producto purificado.

Síntesis de 2,3-dimetoxi-4-benciloxi-5-metil-6-(9-hidroxinonil)piridina



10 La 2,3-Dimetoxi-4-benciloxi-5-metil-6-(9-tetrahidropiranoxinonil)piridina (1.03 mmol) es disuelta en metanol a ésta se le agregó ácido de p-toluenosulfónico (0.1 mmol). La mezcla de reacción es agitada por 1 hora después de lo cual se enjuagó con agua y salmuera, se secó con MgSO_4 , se
15 filtró, y se concentró. El concentrado es purificado por cromatografía de gel de sílice para obtener 2,3-dimetoxi-4-benciloxi-5-metil-6-(9-hidroxinonil)-piridina como el producto purificado.

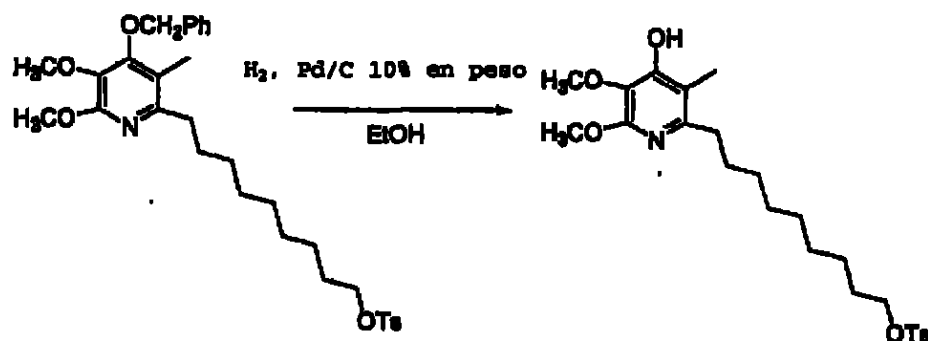
Síntesis de 2,3-dimetoxi-4-benciloxi-5-metil-6-(9-tosiloxinonil)piridina



25

La 2,3-Dimetoxi-4-benciloxi-5-metil-6-(9-hidroxinonil)piridina (0.49 mmol) se carga en un matraz de fondo redondo y se agregaron 8 ml de cloruro de metileno. N,N-Dimetilaminopiridina (0.58 mmol), cloruro de p-toluenosulfonil (0.58mmol), y diisopropiletilamina (2.45 mmol, 0.43 mL) entonces se agregan al matraz y la mezcla de reacción es agitada por 4 horas. La mezcla entonces se vierte en un embudo de decantación y se agrega agua. Se separan las capas y la capa orgánica es enjuagada con salmuera, secada con MgSO₄, filtrada, y concentrada. El concentrado es purificado por cromatografía de gel de sílice para obtener 2,3 dimetoxi-4-benciloxi-5-metil-6-(9-tosiloxinonil)-piidina como el producto purificado.

15 *Síntesis de 2,3-dimetoxi-4-hidroxi-5-metil-6-(9-tosiloxinonil)piridina*

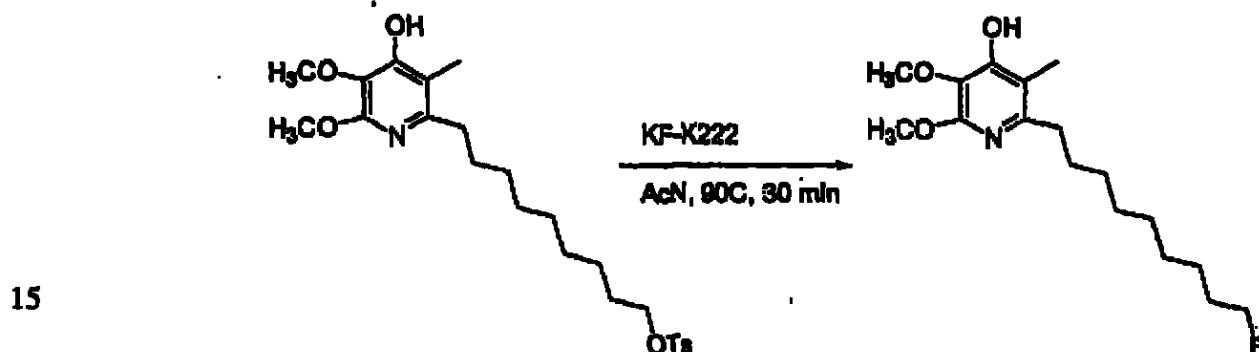


A una mezcla pre-equilibrada de 10% en peso de Pd/C (0.11 g) en 2ml de etanol se agrega 2,3 dimetoxi-4-benciloxi-5-metil-6-(9-tosiloxinonil)piridina (0.36 mmol). La mezcla de

82
B(

reacción es hidrogenada a temperatura ambiente y presión atmosférica y se agita hasta que la absorción del hidrógeno cesa. La solución entonces es filtrada a través de una almohadilla de tierra diatomeas (tal como Celite®) y la
5 almohadilla es enjuagada con etanol (5ml). El etanol entonces se evapora en vacío para obtener 2,3-dimetoxi-4-hydroxy-5-metil-6-(9-tosiloxinonil)piridina como el producto purificado.

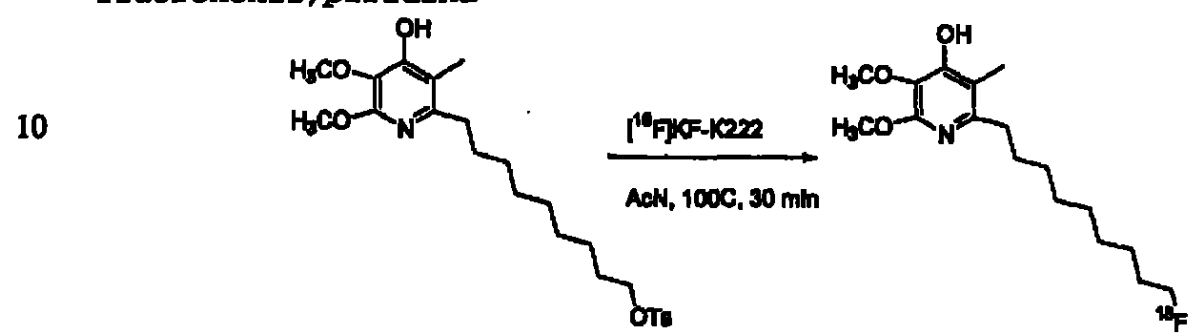
Síntesis de 2,3-dimetoxi-4-hidroxi-5-metil-6-(9-
10 fluorononil)piridina



Un matraz de fondo redondo de 15 ml se carga con fluoruro de potasio (0.1 mmol) y Kryptofix 222 (0.1 mmol). Entonces se agrega Acetonitrilo (2 ml) y la mezcla de
20 reacción es agitada hasta que la solución se vuelve clara. 2,3-Dimetoxi-4-hidroxi-5-metil-6-(9-tosiloxinonil)piridina (0.1 mmol) disuelta en 1 ml de acetonitrilo entonces se agrega a la mezcla anterior. El matraz de fondo redondo después es acondicionado con un condensador de reflujo y se
25 sumerge en un baño de aceite a 90°C. La mezcla se

refluja por 30 minutos después de lo cual es enfriada y el acetonitrilo se evapora en vacío. El residuo crudo obtenido es purificado por cromatografía de gel de sílice para obtener 2,3-dimetoxi-4-hidroxi-5-metil-6-(9-fluorononil)piridina como el producto purificado.

Síntesis de 2,3-dimetoxi-4-hidroxi-5-metil-6-(9-[¹⁸F]-fluorononil)piridina



15 A un frasco de reacción de 5 ml que contienen 500mCi de ¹⁸F en 350 mg de ¹⁸O de agua se agrega 1 ml de solución que consiste de 10 mg de Kryptofix-222, 1 mg de carbonato de potasio, 0.005 ml de agua y 0.95 ml de acetonitrilo. El frasco es calentado para remover todos los solventes y se agrega acetonitrilo seco (1 ml) al frasco. Este también es removido por evaporación. 2,3-Dimetoxi-4-hidroxi-5-metil-6-(9-tosyloxynonyl)piridina (5 mg) en acetonitrilo después es agregado a este. El frasco es sellado y calentado por 30 minutos a 100°C. La mezcla es

20

25 diluida con diclorometano y pasada a través de un

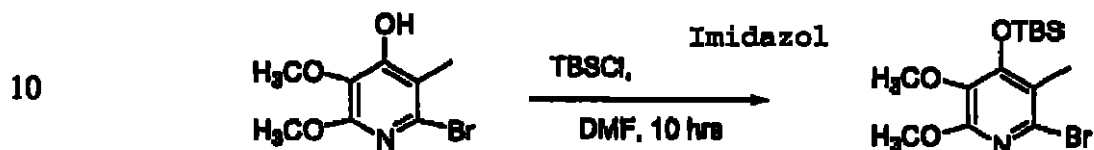
84

cartucho de cromatografía y, eluado con tetrahidrofurano. El solvente es evaporado para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 2

5 Síntesis de 2,3-dimetoxi-4-hidroxi-5-metil-6-(-9-[¹⁸F]fluorononil)piridina

Síntesis de 2,3-dimetoxi-4-ter-butildimetilsililoxi-5-metil-6-bromopiridina

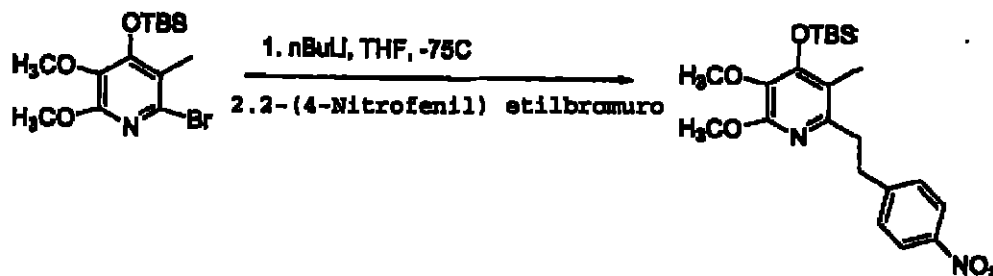


2,3-Dimetoxi-4-hidroxi-5-metil-6-bromopiridina (preparado de acuerdo al procedimiento descrito en J. Am Chem. Soc. 1977, 99, 7014-7019, 2.02 mmol) se coloca en un matraz de fondo redondo y a este se agregan 5 ml de DMF. El cloruro de ter-butildimetilsilil (3.03 mmol) y el imidazol (5.05 mmol) después se agregan a la mezcla anterior y la mezcla es agitada por 10 horas. El DMF entonces es removido en vacío y el residuo resultante se pone en cloruro de metileno y se enjuaga con agua. La capa orgánica entonces es enjuagada con salmuera, secada en MgSO₄, y filtrada. Se concentra la solución y la mezcla cruda es purificada por cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto deseado como el producto purificado.

15

20

Síntesis de 2,3-dimetoxi-4-ter-butildimetilsililoxi-5-metil-6-(2-(4-nitrofenil)etil)piridina



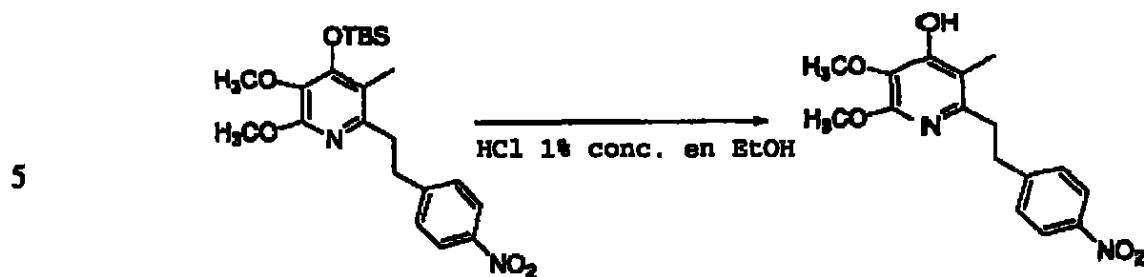
5

Un matraz de fondo redondo se carga con 2,3-dimetoxi-4-ter-butildimetilsililoxi-5-metil-6-bromopiridina (0.83 mmol) y a este se agregan 8 ml de tetrahidrofurano anhidro bajo nitrógeno. La solución es enfriada a -75°C. Entonces se agrega una solución de butilitio (2.5 M en hexano, 0.9.1 mmol) a la mezcla anterior y la mezcla es agitada por 15 minutos. Entonces se agrega 2-(4-Nitrofenil)etilbromuro (1.24 mmol) con jeringa y la mezcla se agita por 3 horas a -75 °C. entonces se agrega agua (2 ml) a la mezclá anterior y la mezcla se agita por 5 minutos después de lo cual se vierte en un embudo de decantación y se extrae con cloruro de metileno. La solución se filtra a través de una almohadilla de tierra de diatomeas (Celite®), enjuagada con salmuera, secada con MgSO₄, filtrada, y concentrada. El producto crudo es purificado por cromatografía de gel de sílice para obtener 2,3-dimetoxi-4-ter-butildimetilsililoxi-5-metil-6-(2-(4-nitrofenil)etil)piridina como el producto purificado.

25

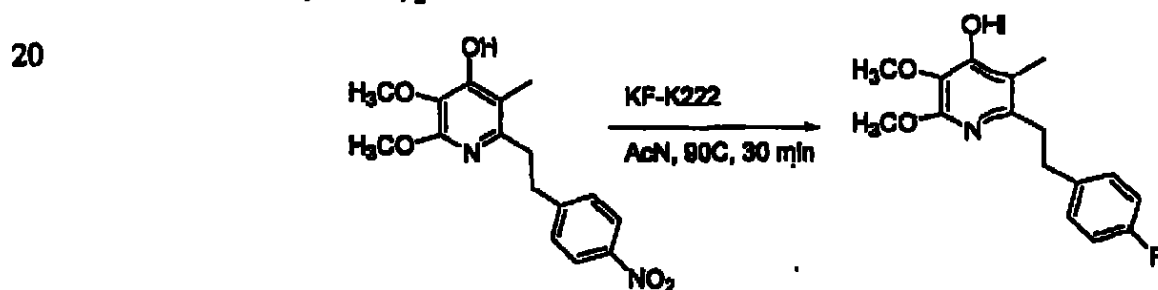
88
86

Síntesis de 2,3-dimetoxi-4-hidroxi-5-metil-6-(2-(4-nitrofenil)etil)piridina



A un matraz de fondo redondo alimentado con 2,3-dimetoxi-4-ter-butildimetilsililoxi-5-metil-6-(2-(4-nitrofenil)etil)piridina (0.578 mmol) en 10 ml agregados de HCl de 1% conc. en la solución de etanol. La solución anterior entonces se agita por 30 minutos después de lo cual se vierte en un embudo de decantación y se extrae con el cloruro de metileno. La capa orgánica entonces se enjuaga con agua y después con salmuera. Después se seca con MgSO_4 y se filtra. El solvente entonces se remueve en vacío y el producto crudo obtenido se purifica usando un tapón pequeño de gel de sílice para obtener 2,3-dimetoxi-4-hidroxi-5-metil-6-(2-(4-nitrofenil)etil)piridina como el producto purificado.

Síntesis de 2,3-dimetoxi-4-hidroxi-5-metil-6-(2-(4-fluorofenil)etil)piridina



25 Un matraz de fondo redondo de 15 ml se carga con

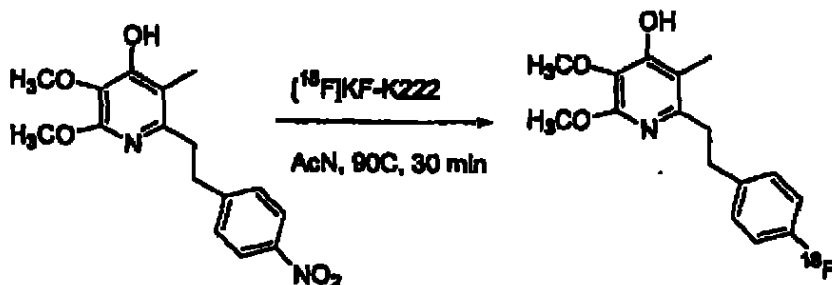
45
87

fluoruro de potasio (0.15 mmol) y Kryptofix 222 (0.15 mmol). Entonces se agregan 2 ml de Acetonitrilo y la mezcla de reacción se agita hasta que la solución se vuelve clara. La 2,3-dimetoxi-4-hidroxi-5-metil-6-(2-(4-nitrofenil))piridina

5 (0.15 mmol) disuelta en 1 ml de acetonitrilo entonces se agrega a la mezcla anterior. El matraz de fondo redondo después es acondicionado con un condensador de reflujo y se sumerge en un baño de aceite a 90°C. La mezcla se refluja por 30 minutos después de lo cual se enfría y el acetonitrilo se

10 evapora en vacío. El residuo crudo obtenido es purificado por cromatografía de gel de sílice para obtener 2,3 dimetoxi-4-hidroxi-5-metil-6-(2-(4-fluorofenil)etil)piridina como el producto purificado.

Síntesis de 2,3-dimetoxi-4-hidroxi-5-metil-6-(2-(4-
15 [^{18}F]fluorofenil)etil)piridina



20 A un frasco de reacción de 5 ml que contiene 500 mCi de ^{18}F en 350mg de ^{18}O agua se agrega una solución de 1 ml que consiste de 10 mg de Kryptofix, 1 mg de carbonato de potasio, 0.005 ml de agua y 0.95 ml de acetonitrilo. El frasco se calienta para eliminar todos los solventes y el acetonitrilo

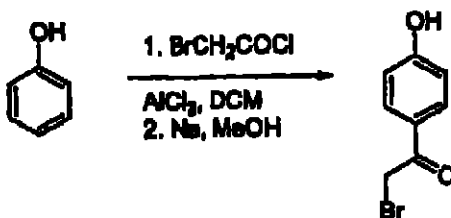
25 seco (1 ml) se agrega al frasco. Este también es eliminado

por evaporación. 2,3-Dimetoxi-4-hidroxi-5-metil-6-(2-(-4-nitrofenil)etil piridina (5 mg) en acetonitrilo entonces se agrega a este. El frasco se sella y se calienta por 30 minutos a 100°C. La mezcla se diluye con diclorometano y se
5 pasa a través de un cartucho de cromatografía y se enjuaga con tetrahidrofurano. El solvente se evapora para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 3

Síntesis de 2,3-dimetoxi-4-hidroxi-5-metil-6-(2-(-4-(2)- 10 [¹⁸F]fluoroetoxi)fenil)etil)piridina

Síntesis de 4-Bromoacetil fenol



15

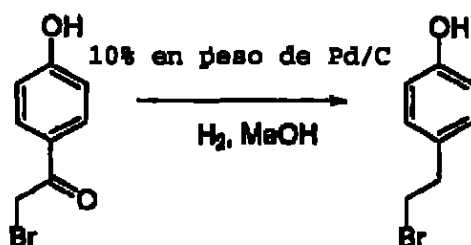
El fenol (21.1 mmol) se disuelve en 20 ml de cloruro de metileno anhidro en un matraz de fondo redondo y la mezcla se enfría a 0°C usando un baño de hielo. El cloruro de aluminio (63.8 mmol) se agrega a la solución anterior en una porción y la reacción se agita en nitrógeno
20 por 3 horas. El agua entonces se agrega muy lentamente a la reacción hasta que se consume todo el exceso de cloruro de aluminio y la mezcla después se vierte en un embudo de decantación y se extrae con dietil éter. La capa de éter después se enjuaga con agua y salmuera y se seca en MgSO₄ y se filtra. El solvente entonces se evapora en vacío y el
25 aceite crudo obtenido entonces se disuelve en metanol. El sodio (100

D7
BA

mg) entonces se agrega a la solución anterior y ésta se agita por 3 horas. El agua se agrega lentamente a la mezcla anterior y esta entonces se extrae con dietil éter. La capa de éter se enjuaga con agua y salmuera y se seca con MgSO_4 y se filtra. El residuo crudo obtenido
5 después de quitar el metanol se somete a purificación usando un tapón pequeño de gel de sílice para obtener el 4-bromoacetilfenol como el producto purificado.

Síntesis de 4-(2-bromoetil)fenol

10



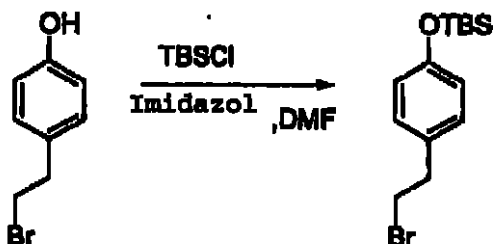
A un matraz de fondo redondo alimentado con 4-
15 bromoacetilfenol (4.6 mmol) se agregan 15 ml de metanol. Entonces se agrega a este 10 % en peso de Pd/C (10 % en peso, 0.10 g) y la mezcla es hidrogenada usando un globo lleno de hidrógeno. La reacción se dejó asentarse por 10 horas en tal
tiempo se filtró a través de una almohadilla de tierra de
20 diatomeas (Celite®). El filtrado entonces se concentró en vacío para obtener 4-(2-bromoetil)fenol como el producto purificado.

25

28
40

Síntesis de 4-(2-bromoetil)ter-butildimetilsililoxi benceno

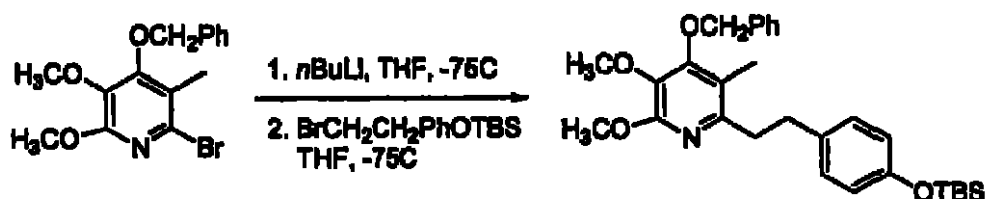
5



4-(2-Bromoetil)fenol (3.7 mmol) se disuelve en DMF en un matraz de fondo redondo. El imidazol (9.25 mmol) y el cloruro de ter-butildimetilsilil entonces se agregan a la mezcla anterior y la reacción se agita por 10 horas. El DMF se remueve en vacío y la mezcla cruda obtenida se disuelve en cloruro de metileno. Después este se enjuaga con agua y salmuera y se seca con MgSO_4 y se filtra. El producto crudo obtenido después de remover el solvente orgánico se purifica usando un tapón pequeño de sílice para obtener 4-(2-bromoetil)ter-butildimetilsililoxi benceno como el producto purificado.

20

Síntesis de 2,3-dimetoxi-4-benciloxi-5-metil-6-(2-4-ter-butildimetilsililoxi-fenil)etil)piridina

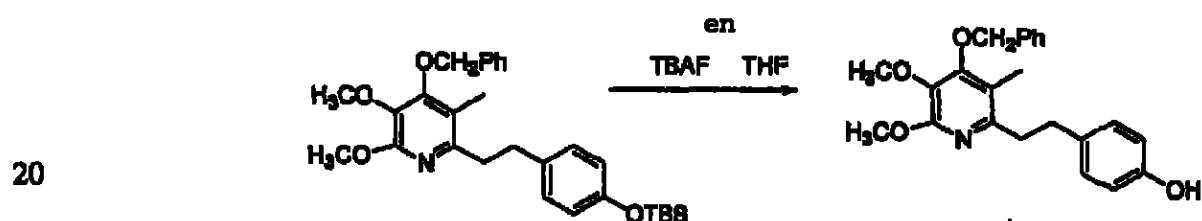


En un matraz de fondo redondo se coloca 2,3-dimetoxi-4-benciloxi-5-metil-6-bromopiridina (0,74 mmol) y a esta se le agrega THF anhidro (10 ml). Entonces se agrega n-Butillitio

39
a1

(2.5 M en hexanos, 0.815 mmol) con jeringa y la reacción se agita por 15 minutos a -75°C . 4-(2-Bromoetil)terbutildimetilsililoxibenceno (1.11 mmol) entonces se agrega a la mezcla anterior y la reacción se agita por 3 horas. El agua (1 ml) entonces se agrega a la mezcla anterior y la mezcla se agita por 5 minutos después de lo cual se vierte en un embudo de decantación y se extrae usando cloruro de metileno. La solución se filtra a través de una almohadilla de tierra de diatomeas (Celite®), se enjuaga con salmuera, se seca en MgSO_4 , y se filtra. El producto crudo obtenido después de remover el solvente es purificado por cromatografía de gel de sílice para obtener 2,3-dimetoxi-4-benciloxi-5-metil-6-(2-(4-butildimetilsililoxifenil)etil)piridina como el producto purificado.

Síntesis de 2,3-dimetoxi-4-benciloxi-5-metil-6-(2-(4-hidroxifenil)etil)piridina



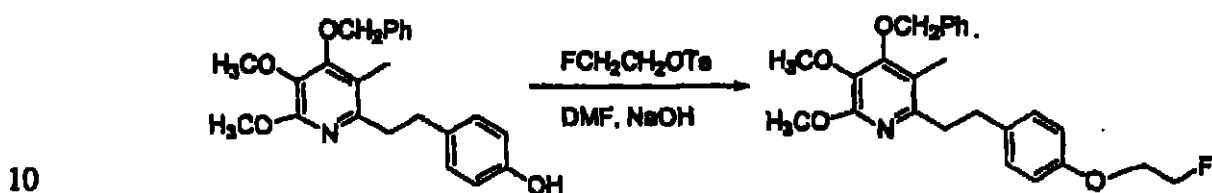
A 2,3-dimetoxi-4-benciloxi-5-metil-6-(2-(4-terbutildimetilsililoxifenil)etil)piridina (0.405 mmol) en un matraz de fondo redondo se agrega la solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1.216 mmol, 1M en THF). La mezcla se agitó

10
22

por 2 horas después de lo cual, todo el solvente se removi6 en vacio y se purifica el producto crudo usando un tap6n pequeño de sílice para obtener 2,3-

5 hidroxifenil)etil)piridina como el producto purificado.

Síntesis de 2,3-dimetoxi-4-benciloxi-5-metil-6-(2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)etil)-piridina



A 2,3 dimetoxi-4-benciloxi-5-metil-6-(2-(4-(2-fluoroetiloxi)fenil)-etil piridina (0.0705 mmol) colocado en un frasco de fondo redondo se agregan 0.2 ml de DMF. El

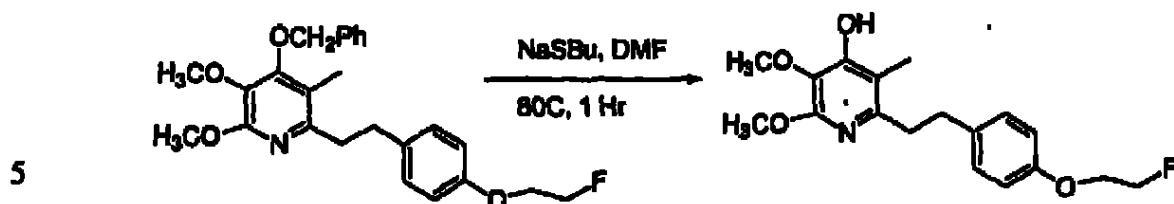
15 butilmercaptide de sodio (0.141 mmol) en DMF entonces se agrega a la mezcla y esta se guarda a 80°C por 1 hora. Algunas gotas de la solución saturada de NH₄Cl seguida por 50 µl de agua entonces se agregan a la mezcla anterior. La

mezcla que resulta entonces se extrae con dietil éter,

20 enjuagado con agua y salmuera y se seca en MgSO₄. Se purifica el crudo usando cromatografía de gel de sílice para obtener 2,3-dimetoxi-4-hidroxil-5-metil-6-(2-(4-(2-fluoroetiloxi)fenil)etil)piridina como el producto purificado.

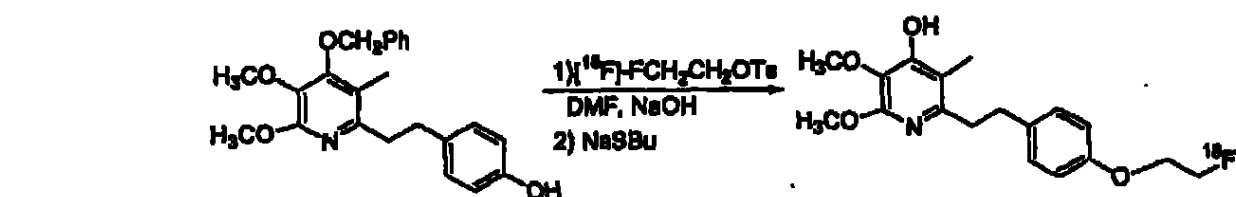
✓
a3

Síntesis de 2,3-dimetoxi-4-hidroxi-5-metil-6-(2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)etil)-piridina



- A 2.3 dimetoxi-4-benciloxi-5-metil-6-(2-(4-(2-fluoroetiloxi)fenil)-etil)piridina (0.0705 mmol) colocado en un matraz de fondo redondo se agregan 0.2 ml de DMF.
- 10 Butilmercaptide de sodio (0.141 mmol) en DMF entonces se agrega a la mezcla y este se guarda a 80°C por 1 hora. Algunas gotas de la solución saturada de NH₄Cl seguidas por 50 µl de agua entonces se agrega a la mezcla anterior. La mezcla resultante entonces se extrae con dietil éter,
- 15 enjuagado con agua y salmuera y secado con MgSO₄. El crudo es purificado usando cromatografía de gel de sílice para obtener 2,3-dimetoxi-4-hidroxi-5-metil-6-(2-(4-(2-fluoroetiloxi)fenil)etilo)piridina como el producto purificado.

- 20 *Síntesis de 2,3-dimetoxi-4-hidroxi-5-metil-6-(2-(4-(2-[¹⁸F]-fluoroetoxi)fenil)etil)-piridina*



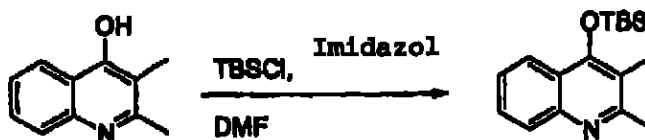
42
94

A un frasco de reacción cónico de 3 ml alimentado con 2,3-dimetoxi-4-benciloxi-5-metil-6-(2-(4-hidroxifenil)etil)piridina (5mg, 0.0131 mmol) se agregan 0.3 ml de DMF anhidro. Esto es seguido por la adición de la solución de hidróxido de sodio (5N, 2.9 μ l, 0.0145mmol). La solución se calienta a 90°C por 5 minutos después de lo cual una solución de 2-[^{18} F]fluoroetiltosilato (preparado de acuerdo al procedimiento descrito en el J. Labelled Compás. Radiopharm. 2001, 44, 627-642; 300-600 MBq) en DMF (300 μ l) se agrega y la mezcla resultante se agita por 5 minutos a 90°C. Una solución de butilmercaptide de sodio en DMF (0.0131 mmol) entonces se agrega a la mezcla anterior y ésta se agita por 10 minutos. La solución entonces se carga sobre una columna HPLC seguida por una columna de fase sólida para eluir el producto en metanol.

Ejemplo 4

Síntesis de (2-(2-(4)-[^{18} F]fluorofenil)etil)-3-metil-4-hidroxiquinolína

Síntesis de 2,3-dimetil-4-ter-butildimetilsililoxiquinolína

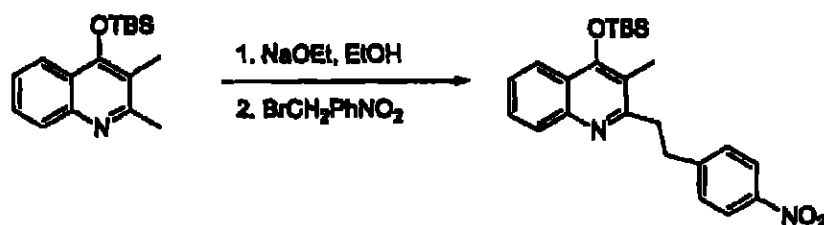


A una solución de 2,3-dimetil-4-hidroxiquinolína (preparado de acuerdo al procedimiento descrito en J. Chem. Soc. 1939, 563-565; 5.77 mmol) en 8 ml de DMF se agrega

cloruro de ter-butildimetilsilil (8.66 mmol) e imidazol (14.4 mmol). La solución se agita durante la noche después de lo cual todo el DMF se remueve en vacío y el residuo resultante se disuelve en dietil éter, se enjuaga con agua y salmuera, se seca con MgSO_4 y se filtra. La purificación que usa un tapón pequeño de gel de sílice proporciona 2,3-dimetil-4-ter-butildimetilsililoxi quinolina pura.

Síntesis de 2-(2-(nitrofenil)etil)3-metil-4-ter-butildimetilsililoxiquinolina

10



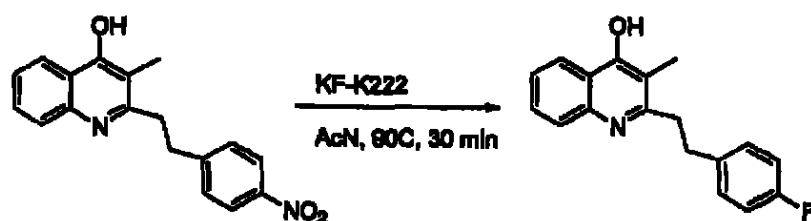
2,3-Dimetil-4-ter-butildimetilsililoxiquinolina (1.741 mmol) se disuelve en etanol anhidro (5 ml) y a este se le agrega etoxido de sodio (2.089 mmol). La mezcla anterior se agita por 10 minutos después de lo cual se agrega 4-nitro bencilbromuro (2.611 mmol). La mezcla de reacción se agita por 5 horas después de lo cual se agrega agua lentamente a la mezcla de reacción. El contenido del matraz entonces se vierte en un embudo de decantación y la solución es extraída con cloruro de metileno. La capa orgánica entonces se enjuaga con agua y salmuera, se seca con MgSO_4 , se filtra, y se concentra. La purificación utilizando cromatografía de gel de sílice proporciona 2-(2-(4-

Síntesis de 2-(2-(4-nitrofenil)etil)-3-metil-4-hidroxiquinolina



10 (1.184 mmol) se agregan 10ml de HCl conc. 1% en solución de etanol. La solución anterior entonces se agita por 30 minutos después de lo cual se vierte en un embudo de decantación y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica entonces se enjuaga con agua y después con salmuera. Entonces este se
15 seca en $MgSO_4$ y se filtra. El solvente entonces se remueve en vacío y el producto crudo obtenido se purifica usando un tapón pequeño de gel de sílice para obtener 2-(2(4-nitrofenil)etil)-3-metil-hidroxiquinolina como el producto purificado.

25

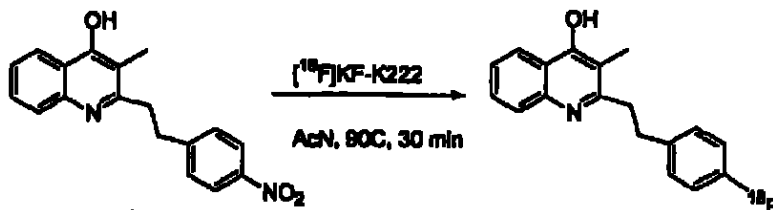


45
97

Un matraz de fondo redondo de 15 ml se carga con fluoruro de potasio (0.324 mmol) y Kryptofix 222 (0.324 mmol). 3 ml de Acetonitrilo entonces se agregan y la mezcla de reacción se agita hasta que la solución se vuelve clara.

- 5 2-(2-(4-Nitrofenil)etil)-3-metil-4-hidroxiquinolina (0.324 mmol) disuelta en 2 ml de acetonitrilo entonces se agrega a la mezcla anterior. El matraz de fondo redondo después se acondiciona con un condensador de reflujo y se sumerge en un baño de aceite a 90°C. La mezcla se refluja por 30 minutos
- 10 después de lo cual se enfría y el acetonitrilo se evapora en vacío. El residuo crudo obtenido es purificado por cromatografía de gel de sílice para obtener 2-(2-(4-fluorofenil)etil)-3-metil-4-hidroxiquinolina como el producto purificado.

- 15 *Síntesis* de 2-(2-(4-[¹⁸F]-fluorofenil)etil)-3-metil-4-hidroxiquinolina



- 20 Al frasco de reacción que contiene 500 mCi de ¹⁸F en 350mg de ¹⁸O de agua se agrega una solución de 1 ml que consiste de 10 mg de Kryptofix, 1 mg de carbonato de potasio, 0.005 ml de agua, y 0.95 ml de acetonitrilo. El frasco se calienta para quitar todos los solventes y el acetonitrilo seco (1 ml)
- 25 se agrega al frasco. Este también es removido por evaporación. 2-(2-(4-

98
P6

Nitrofenil)etil)-3-metil-4-hidroxiquinolina (5 mg) en acetonitrilo entonces se agrega. El frasco se sella y se calienta por 30 minutos a 100°C. La mezcla se diluye con diclorometano y se pasa a través de un cartucho de cromatografía y se eluye con tetrahidrofurano.

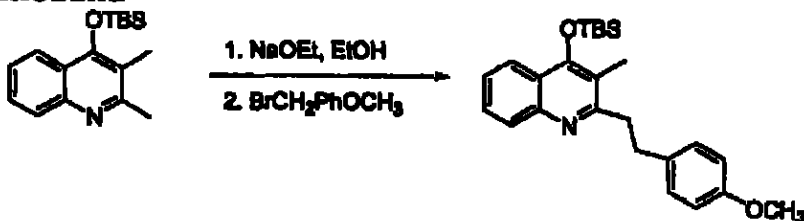
5 El solvente se evapora para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 5

Síntesis de (2-(2-(4-(2-[¹⁸F]-fluoroetoxi)fenil)etil)-3-metil-4-hidroxiquinolina

Síntesis de 2-(2-(4-metoxifenil)etil)-3-metil-4-

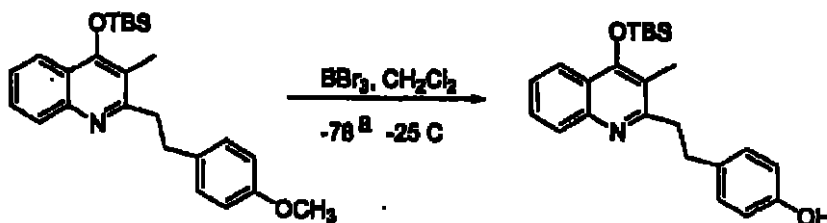
10 hidroxiquinolina



15 A 2,3 dimetil-4-ter-butildimetilsilioxo quinolina (1.741 mmol) sintetizado como en el ejemplo 4 se agrega etanol anhidro (5 ml) seguido por la adición de etoxido de sodio (2.089 mmol). La mezcla anterior se agita por 10 minutos después de lo cual el 4-metoxi bencilbromuro (2.611 mmol) se
20 agrega a este. La mezcla de reacción se agita por 5 horas después de lo cual el agua se agrega lentamente a la mezcla de reacción. El contenido del matraz entonces se vierte en un embudo de decantación y la solución es extraída con cloruro de metileno. La capa orgánica entonces se enjuaga con
25 agua y salmuera y se seca en MgSO₄. La purificación

usando la cromatografía de gel de sílice (Hexanos: Etilacetato) proporcionó 2-(2-(4-metoxifenil)etil)-3-metil-4-ter-butildimetilsililoxi quinolina pura.

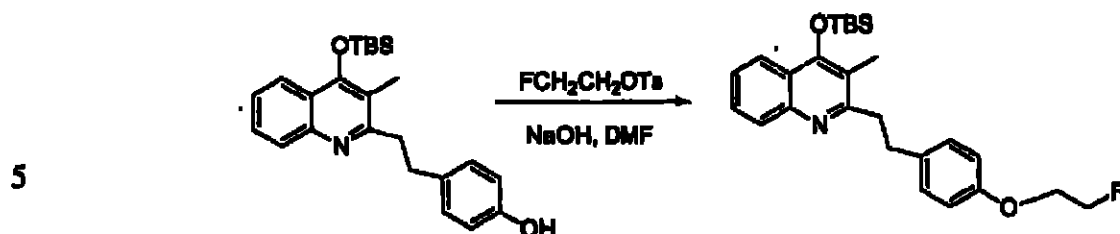
Síntesis de 2-(2-(4-hidroxifenil)etil)-3-metil-4-terbutidimetilsililoxi quinolina



- 10 Se disuelve 2-(2-(4-metoxifenil)etil)-3-metil-4-ter-butildimetilsililoxiquinolina (0.613 mmol) en 5 ml de cloruro de metileno y la solución se enfría a -78°C . Después se agrega tribromuro de boro a la mezcla anterior con jeringa (1.65 mmol) y la mezcla se agita por 1 hora. Después de esto
- 15 se deja calentar hasta -25°C y se agita por una 1 hora adicional. Se agrega hidrógeno carbonato de sodio saturado a la mezcla para quitar el tribromuro de boro. La mezcla entonces se vierte adentro de un embudo de decantación y se extrae con cloruro de metileno, se enjuaga con agua y
- 20 salmuera, se seca con MgSO_4 , se filtra, y se concentra. La purificación de la mezcla cruda por cromatografía de gel de sílice proporciona el producto deseado.

7/6
100

Síntesis de 2-(2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)etil)-3-metil-4-ter-butildimetilsililoxi quinolina



Un matraz de fondo redondo de 5 ml se carga con 2-(2-(4-hidroxifenil)etil)-3-metil-4-ter-butildimetilsililoxiquinolina (0.254 mmol) y a este se agregan 2 ml de DMF anhidro. Esto es seguido por la adición de la solución de hidróxido de sodio (0.254 mmol) y tosilato de fluoroetil (0.254 mmol). La mezcla de reacción entonces se sumerge en un baño de aceite precalentado a 80°C y la reacción se deja agitar por 1 hora. La mezcla entonces se enfría a temperatura ambiente y el DMF es removido en vacío. El residuo obtenido se disuelve en etilacetato y se enjuaga con agua y salmuera, se seca en MgSO₄, se filtra, y se concentra. El residuo crudo obtenido después de concentrar el solvente orgánico es purificado por cromatografía del gel de sílice para obtener 2-(2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)etil)-3-metil-4-ter-butildimetilsililoxiquinolina como el producto purificado.

10

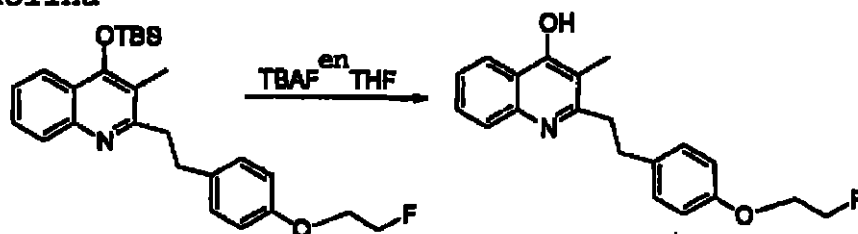
15

20

95
101

Síntesis de 2-(2-(4-fluoroetoxi)etil)-3-metil-4-hidroxiquinolina

5



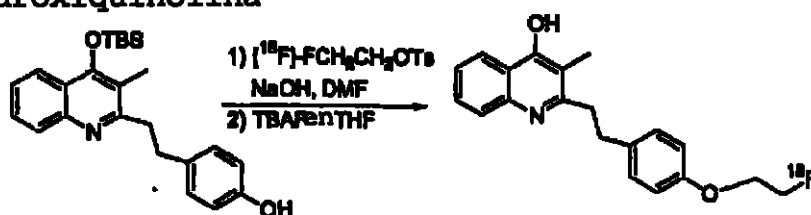
10

A un matraz de fondo redondo alimentado con 2-(2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)etil)-metil-4-ter-butildimetilsililoxi quinolina (0.113 mmol) se agregó una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1M, 0.223 mmol) en solución de etanol. La solución anterior entonces se agita por 30 minutos después de lo cual se vierte en un embudo de decantación y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica entonces se enjuaga con agua y después con salmuera. Entonces esta se seca con MgSO_4 y se filtra. El solvente entonces se remueve en vacío y el producto crudo obtenido se purifica usando un tapón pequeño de gel de sílice para obtener 2-(2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)etil)-metil-4-hidroxiquinolina como el producto purificado.

20

Síntesis de 2-(2-(4-(2-[^{18}F]-fluoroetoxi)fenil)etil)-3-metil-4-hidroxiquinolina

25



102

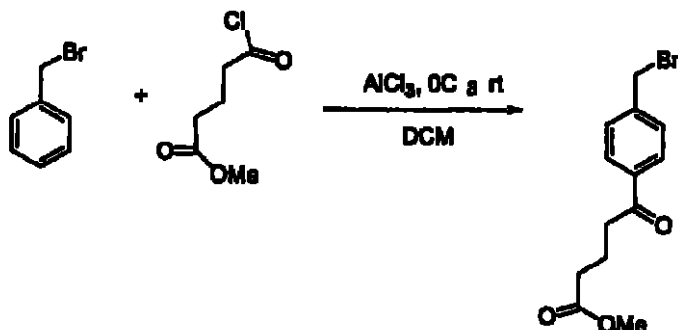
A un frasco de reacción cónico de 3 ml alimentado con 2-(2-4-(2-(fluoroetoxi)fenil)etil)-3-metil-4-ter-butildimetilsililoxiquinolina (5mg, 0.0127 mmol) se agregan 0.3 ml de DMF anhidro. Esto es seguido de la
5 adición de la solución del hidróxido de sodio (5N, 2.9 µL, 0.0145mmol). La solución se calienta a 90°C por 5 minutos después de lo cual a una solución 2-[¹⁸F]fluoroetiltosilatô (preparado de acuerdo al procedimiento descrito en J. Labelled Compás.
10 Radiopharm. 2001, 44, 627-642; 300-600 MBq) en DMF (300 µL) se agrega y la mezcla que resulta se agita por 5 minutos a 90°C. Una solución de fluoruro de tetrabutylamonio en THF (0.0254 mmol) entonces se
15 agrega a la mezcla anterior y ésta se agita por 10 minutos a 90°C. La solución entonces se carga sobre una columna HPLC seguida por una columna de la fase sólida para eluir el producto en metanol.

20

25

Example 6**Síntesis de 2-(2-(4-(5-[¹⁸F]-fluoropentil)fenil)etil)-3-metil-4-hidroxiquinolina****Síntesis de 5-(4-bromometilfenil)-5-oxometilpentanoato**

5

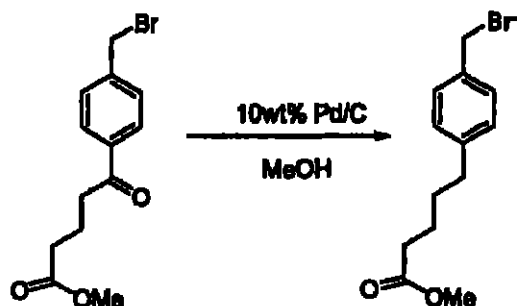


- 10 Bromuro de bencilo (5.883 mmol) disuelto en 7 ml de cloruro de metileno anhidro es agregado a una solución de 5-cloro-5-oxometilpentanoato (5.883 mmol) y cloruro de aluminio (17.65 mmol) en cloruro de metileno a 0°C . La mezcla reacción es agitada por 3
- 15 horas durante tal tiempo el lote se deja calentar hasta temperatura ambiente. Entonces se agrega agua lentamente a la mezcla de reacción para destruir el exceso de cloruro de aluminio. La mezcla reacción entonces es vertida dentro de un embudo de
- 20 decantación y es extraída con cloruro de metileno. La capa orgánica entonces es enjuagada con agua y después con salmuera y después es secada con MgSO_4 y filtrada. La purificación es realizada con el uso de cromatografía de gel de sílice para obtener el
- 25 producto deseado.

102
104

Síntesis de 5-(4-bromometilfenil)metilpentanoato

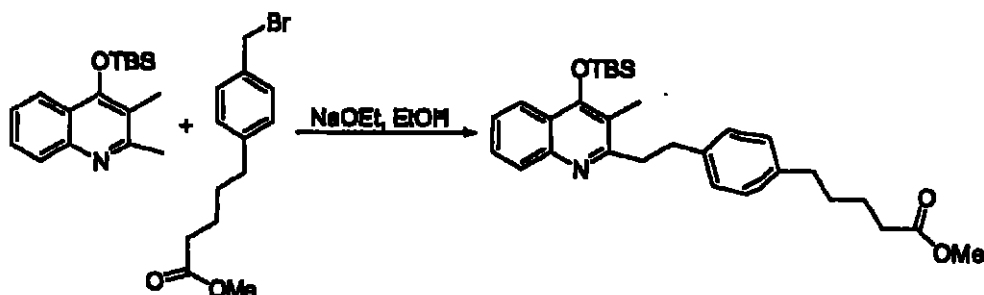
5



El 5-(4-(2-Bromoetil)fenil)-5-oxometilpentanoato (1.677 mmol) es disuelto en 7 ml de metanol y a éste se le agrega 10 % en peso de Pd/C (10 % en peso en relación al sustrato). A un globo lleno con gas de hidrógeno es aplicado al matraz y mezcla de reacción es agitada por 12 horas. El matraz es ventilado y la mezcla es filtrada a través de una almohadilla de tierra de diatomeas (Celite®) para obtener 5-(4-bromometilfenil)metilpentanoato como el compuesto purificado.

Síntesis de 2-(2-(4-(5-metoxycarbonilpentil)fenil)etil)-3-metil-4-tert-butildimetilsililoxi quinolina

20

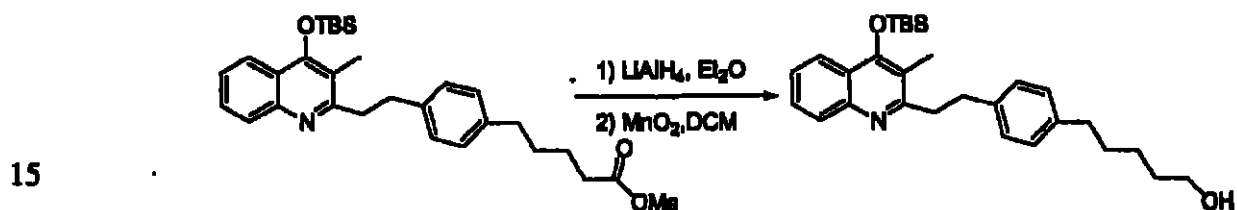


A 2,3-dimetil-4-tert-butildimetilsililoxiquinolína (1.173 mmol; sintetizado igual que en el Ejemplo 4) se le agrega etanol anhidro (5 ml) seguido por la adición de etóxido de sodio (1.408 mmol). La mezcla anterior es agitada

105

por 10 minutos después de tal tiempo se agrega 5-(4-bromometilfenil)metilpentanoato (1.76 mmol). La mezcla de reacción es agitada por 5 horas después de lo cual se agrega agua lentamente a la mezcla de reacción. Los contenidos del
 5 matraz después son vertidos en un embudo de decantación y la solución es extraída con cloruro de metileno. La capa orgánica después es enjuagada con agua y salmuera y secada con MgSO_4 y se filtró. La purificación con el uso de cromatografía de gel de sílice proporciona el producto
 10 purificado.

Síntesis de 2-(2-(4-(5-hidroxipentil)fenil)etil)-3-metil-4-tert-butildimetilsililoxi quinolina

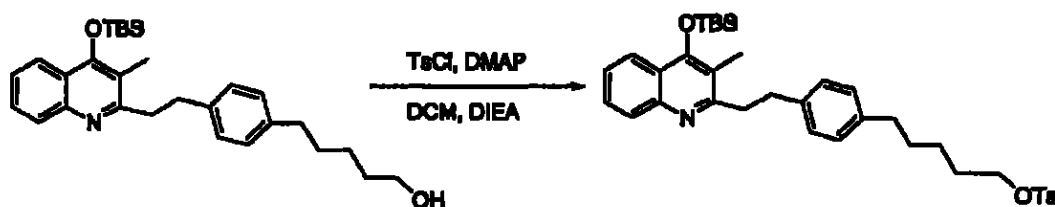


Un matraz de fondo redondo de 25 ml es alimentado con 2-(2-(4-(5-metoxycarbonilpentil)fenil)etil)-3-metil-4-metoxioxiquinolina (0.61 mmol) y a éste se agrega dietil éter anhidro (5 ml). Después se agrega hidruro de litio aluminio
 20 (1.22 mmol) después se le agrega a la solución anterior y la mezcla es agitada por 3 horas. Agua (1 ml para cada mg de LiAlH_4), 15% de NaOH (1 ml para cada mg de LiAlH_4) seguido por agua (3 ml para cada mg de LiAlH_4) entonces se agrega a la mezcla anterior para destruir el hidruro de litio aluminio y
 25 éste es agitado por 20 minutos. El precipitado granulado

104
106

formado es filtrado y el filtrado se concentra para proporcionar 2-(2-(4-(5-hidroxipentil)fenil)etil)-3-metil-4-tert-butildimetilsililoxi 2H-quinolina. El producto crudo obtenido de la reacción anterior después es disuelto en 5 cloruro de metileno y a éste se agrega dióxido de manganeso (6.1 mmol). La mezcla reacción es agitada por 4 horas después de lo cual es filtrada para obtener 2-(2-(4-(5-hidroxipentil)fenil)etil)-3-metil-4-tert-butildimetilsililoxiquinolina como el producto purificado.

10 *Síntesis de 2-(2-(4-(5-tosiloxipentil)fenil)etil)-3-metil-4-tert-butildimetilsililoxi quinolina*



15

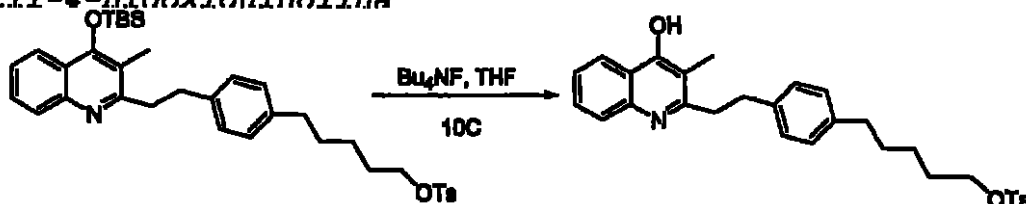
La 2-(2-(4-(5-Hidroxipentil)fenil)etil)-3-metil-4-tert-butildimetilsililoxiquinolina (0.49 mmol) es alimentada a un matraz de fondo Redondo y a este se le agregan 5 ml de cloruro de metileno. Entonces el dimetilaminopiridina (0.58 mmol), p- cloruro de toluenosulfonilo (0.58mmol) y diisopropiletilamina (2.45 mmol, 0.43 ml) se agregaron al matraz y la mezcla de reacción es agitada por 4 horas. La mezcla después es vertida en un embudo de decantación y se agrega agua. Las capas son separadas y la capa orgánica es 25 enjuagada con salmuera y secada con MgSO_4 y filtrada. El

195!
197

residuo crudo obtenido después de extraer el solvente orgánico en vacío es purificado por cromatografía de gel de sílice para proporcionar el 2-(2-(4-(5-tosiloxipentil)fenil)etil)-3-metil-4-tert-

5 butildimetilsililoxiquinolina como el producto purificado.

Síntesis de 2-(2-(4-(5-tosiloxipentil)fenil)etil)-3-metil-4-hidoxiquinolina



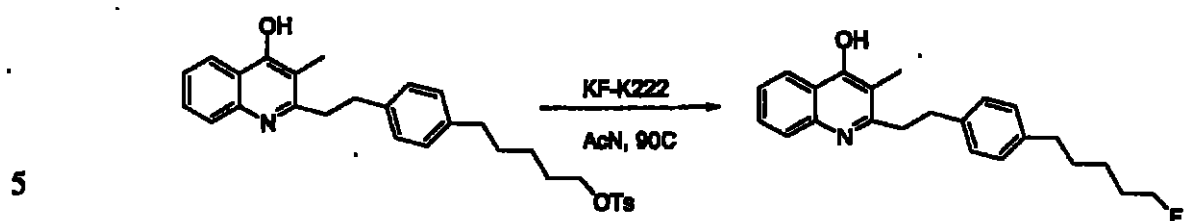
10

El 2-(2-(4-(5-Tosiloxipentil)fenil)etil)-3-metil-4-tert-butildimetilsililoxi quinolina (0.405 mmol) es disuelto en un matraz de fondo redondo de 15 ml y el matraz es enfriado hasta 10°C . La solución de fluoruro de tetrabutilamonio

15 (1.216 mmol, 1M en THF) después es agregada por goteo a la solución anterior mientras se mantiene la temperatura de reacción a 10°C . La mezcla es agitada por 2 horas después de lo cual todo el solvente es extraído en vacío y el crudo es purificado con el uso de un tapón pequeño de sílice para

20 obtener 2-(2-(4-(5-tosiloxipentil)fenil)etil)-3-metil-4-hidoxiquinolina como el producto purificado.

Síntesis de 2-(2-(4-(5-fluoropentil)fenil)etil)-3-metil-4-hidoxi quinolina

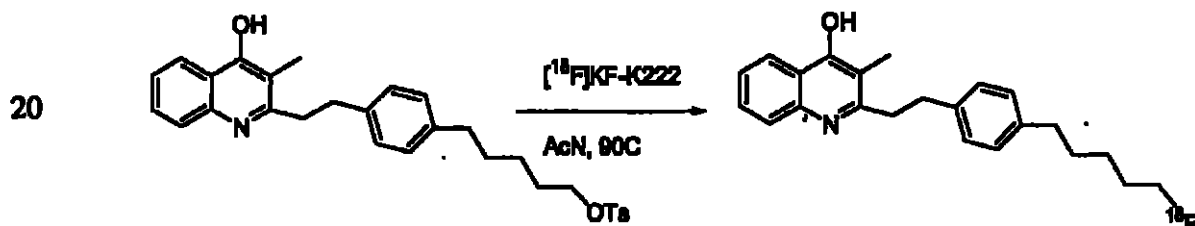


A una solución de fluoruro de potasio y kriptofix 222 en 2 ml de acetonitrilo (0.0993 mmol cada uno) es agregada una solución de 2-(2-(4-(5-tosiloxipentil)fenil)etil)-3-metil-4-hidoxiquinolína (0.0993 mmol) en 1 ml de acetonitrilo. El

10 matraz después es equipado con un condensador de reflujo y la solución es sumergida en un baño de aceite precalentado a 90°C y se reflujoó por 30 minutos. La solución después es enfriada a temperatura ambiente y los contenidos son enfriados en un evaporador giratorio. La mezcla de crudo

15 obtenida es sometida a una cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto deseado.

Síntesis de 2-(2-(4-(5-[¹⁸F] -fluoropentil)fenil)etil)-3-metil-4-hidoxi quinolina



A un frasco de reacción que contiene 500 mCi de ¹⁸F en 350mg de agua ¹⁸O se agrega una solución 1 ml que consiste de

25 10 mg de Kriptofix 222, 1 mg de carbonato de potasio, 0.005

107
109

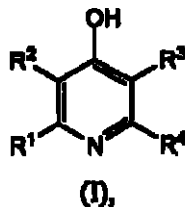
ml de agua y 0.95 ml de acetonitrilo. El frasco es calentado para extraer los solventes y el acilonitrilo (1 ml) es agregado al frasco. Este también es extraído por evaporación. Entonces el 2-(2-(4-(5-Tosiloxipentil)fenil)etil)-3-metil-4-
5 hidoxiquinolína (5 mg) es agregado en acetonitrilo. El frasco es sellado y calentado por 30 minutos a 100°C. La mezcla es diluida con diclorometano y pasada a través de un cartucho de cromatografía y eluída con tetrahidrofurano. El solvente es evaporado para proporcionar el producto deseado.

10 Será evidente para una persona experimentada en la técnica que la presente invención no está limitada por los ejemplos ilustrativos anteriores, y que puede ser aplicada en otras formas específicas sin separarse de los atributos esenciales de la misma. Por lo tanto es deseable considerar
15 que los ejemplos sean considerados en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, la referencia es hecha a las reivindicaciones anexas más que a los ejemplos, y todos los cambios los cuales se encuentran dentro del significado e intervalo de equivalencias de las reivindicaciones son por lo
20 tanto previstas para ser abarcada en la misma.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)

5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque

10 R¹ y R² son opcionalmente alcoxi substituido con una fracción de la producción de imágenes; ó

R¹ y R², junto con los átomos de carbono a los cuales se unen, forman un anillo aromático con seis-miembros que contiene cero o un átomo de nitrógeno opcionalmente substituido con alcoxi o una fracción de producción de
15 imagen; en donde el alcoxi es además substituido opcionalmente con una fracción de la producción de imágenes; y

R³ y R⁴ son independientemente alquénilo, alquilo, alquinilo, ariloxialquilo, o arilalquilo, en donde el
20 alquénilo, el alquilo, el alquinilo, y la parte alquilo del ariloxialquilo y del arilalquilo son cada uno substituido opcionalmente con una fracción de la producción de imágenes, y en donde la parte arilo del ariloxialquilo y del arilalquilo son substituidos opcionalmente con alcoxi, un
25 segundo grupo alquilo, o una fracción de la producción de

111
1009

imágenes, en donde el alcoxi y el segundo grupo alquilo son cada uno substituido opcionalmente con una fracción de la producción de imágenes;

Siempre que por lo menos una fracción de la producción
5 de imágenes esté presente.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la fracción de la producción de imágenes se selecciona de un radioisótopo para la producción de imágenes de la medicina nuclear, una especie paramagnética
10 para el uso en la producción de imágenes MRI, una entidad ecogénica para el uso en la producción de imágenes de ultrasonido, una entidad fluorescente para el uso en la producción de imágenes de la fluorescencia, y una entidad de luz-activa para el uso en la producción de imágenes ópticas.

15 3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque la fracción de la producción de imágenes es una especie paramagnética para el uso en la producción de imágenes MRI, en donde la especie paramagnética se selecciona de Gd^{3+} , Fe^{3+} , In^3 , y Mn^{2+} .

20 4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque la fracción de la producción de imágenes es una entidad ecogénica para el uso en la producción de imágenes de ultrasonido, en donde la entidad ecogénica es una microesfera surfactante encapsulada de fluorocarbono.

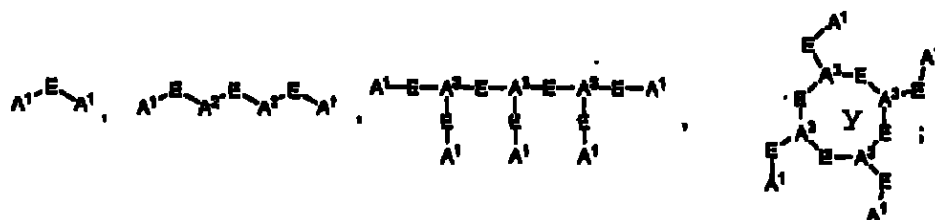
25 5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2,

caracterizado porque la fracción de la producción de imágenes es un radioisótopo para la producción de imágenes de medicina nuclear en donde el radioisótopo se selecciona de ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , y ^{68}Ga .

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el radioisótopo es ^{18}F .

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el radioisótopo es $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

10 8. Un agente de producción de imágenes caracterizado porque comprende un compuesto de la fórmula (I) y una unidad de enlace metálico que tiene una fórmula seleccionada de



en donde

cada A^1 es seleccionada independientemente de un enlace al compuesto de la fórmula (I), $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{Pg})$, $-\text{OH}$, $-\text{PR}^5\text{R}^6$, y $-\text{P}(\text{O})\text{R}^7\text{R}^8$;

20 cada A^2 es seleccionada independientemente de S, O, y PR^5 ;

A^3 es N;

cada E es seleccionada independientemente de alquileno de C_{1-10} sustituido con los grupos R^9 0-3, arileno de C_6-10 sustituido con los grupos R^9 0-3, cicloalquileno de C_3-10

25

substituido con los grupos R^9 0-3, heterociclil-alquileo de C_{6-10} substituido con los grupos R^9 0-3, aril de C_{6-10} -alquileo de C_{1-10} substituido con los grupos R^9 0-3, y heterociclil substituido con los grupos R^9 0-3;

- 5 R^5 y R^6 son cada uno seleccionado independientemente de un enlace al compuesto de la fórmula (I), alquilo de C_{1-10} substituido con los grupos R^8 0-3, arilo de C_{6-10} substituido con los grupos R^8 0-3, cicloalquil de C_{3-10} substituido con los grupos R^8 0-3, heterociclil-alquil de C_{1-10} substituido con los grupos R^8 0-3, y heterociclil substituido con los grupos R^8 0-3;

- 10 R^7 y R^8 son cada uno seleccionado independientemente de un enlace al compuesto de la fórmula (I), alquil de C_{1-10} substituido con los grupos R^9 0-3, aril de C_{6-10} substituido con los grupos R^9 0-3, cicloalquil de C_{3-10} substituido con los grupos R^9 0-3, heterociclil-alquil de C_{1-10} substituido con los grupos R^9 0-3, aril de C_{6-10} -alquil de C_{1-10} substituido con los grupos R^9 0-3, heterociclilo substituido con los grupos R^9 0-3, e hidrox;

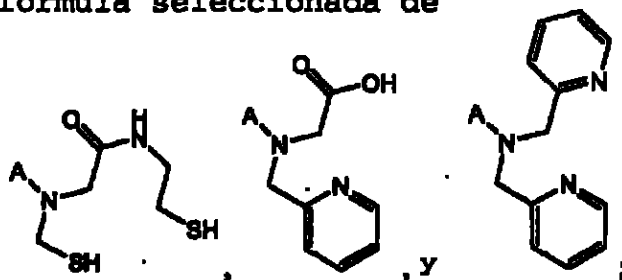
- 15 cada R^9 es seleccionado independientemente de un enlace al compuesto de la fórmula (I), alquienil de C_{2-4} , alcoxi de C_{1-6} , alcoxycarbonil de C_{1-6} , di(alquil de C_{1-6})amino, alquilcarbonil de C_{1-6} , amino, ciano, cicloalquil de C_{3-6} , formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidrox, nitro, y oxo; y

Pg es un grupo de protección tiol;

- 25 siempre que por lo menos un enlace al compuesto de la fórmula (I) esté presente.

9. Un complejo caracterizado porque comprende un compuesto de la fórmula (I) y una unidad de enlace metálico que tiene una fórmula seleccionada de

5



en donde A es un enlace para el compuesto de la fórmula

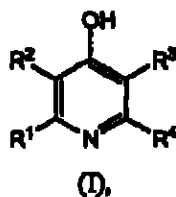
10 (I).

10. El complejo de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque la fracción de producción de imágenes es ^{99m}Tc .

11. Una composición caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

12. Un método de producción de imágenes por perfusión miocárdial en un paciente, el método caracterizado porque comprende:

20 (a) administrar a un paciente un compuesto de la fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde

25 R^1 y R^2 son alcoxi opcionalmente substituidos con una

fracción de la producción de imágenes; o

R^1 y R^2 , junto con los átomos de carbono a los cuales se unen, forman un anillo aromático de seis miembros que contienen cero o un átomo de nitrógeno opcionalmente substituidos con alcoxi o una fracción de la producción de imágenes; en donde el alcoxi es adicionalmente substituido opcionalmente con una fracción de la producción de imágenes; y

R^3 y R^4 son independientemente alquenilo, alquilo, alquinilo, ariloxialquilo, o arilalquilo, en donde el alquenilo, el aquilo, el alquinilo, y la parte de alquilo del ariloxialquilo y del arilalquilo son cada uno substituido opcionalmente con una fracción de la producción de imágenes, y en donde la parte de arilo del ariloxialquilo y del arilalquilo son opcionalmente substituidos con alcoxi, un segundo grupo alquilo, o una fracción de la producción de imágenes, en donde el alcoxi y el segundo grupo alquilo son cada uno substituido opcionalmente con una fracción de la producción de imágenes;

siempre que por lo menos una fracción de la producción de imágenes esté presente; y

(b) adquirir una imagen de un sitio de concentración del compuesto en el paciente por una técnica de diagnóstico de producción de imágenes.

13. El método de conformidad con la reivindicación 12

caracterizado porque la fracción de producción de imágenes es un radioisótopo para la producción de imágenes de la medicina nuclear, una especie paramagnética para el uso en la producción de imágenes MRI, una entidad ecogénica para el uso en la producción de imágenes de ultrasonido, una entidad fluorescente para el uso en la producción de imágenes de fluorescencia, o una entidad de luz-activa para el uso en la producción de imágenes ópticas.

14. El método de conformidad con la reivindicación 13 caracterizado porque la fracción de la producción de imágenes es una especie paramagnética para el uso en la producción de imágenes MRI, en donde la especie paramagnética es seleccionada de Gd^{3+} , Fe^{3+} , In^{3+} , y Mn^{2+} .

15. El método de conformidad con la reivindicación 13 caracterizado porque la fracción de la producción de imágenes es una entidad ecogénica para el uso en la producción de imágenes de ultrasonido, en donde la entidad ecogénica es una microesfera surfactante encapsulada de fluorocarbono.

16. El método de conformidad con la reivindicación 13 caracterizado porque la fracción de la producción de imágenes es un radioisótopo para la producción de imágenes de la medicina nuclear en donde el radioisótopo es seleccionado de ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{99m}Tc , ^{95}Tc , ^{111}In , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Ga , y ^{68}Ga .

17. El método de conformidad con la reivindicación 16

1/5
117

caracterizado porque el radioisótopo es ^{18}F .

18. El método de conformidad con la reivindicación 16
caracterizado porque el radioisótopo es $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

5

10

15

20

25

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente descripción está dirigida a los compuestos que comprenden fracciones de producción de imágenes y su uso para diagnosticar ciertos desordenes.

119

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES PCT

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia de archivo del solicitante o apoderado : 10342 PCT	PARA UNA ACCIÓN ADICIONAL ver formulario PCT/ISA/220 y en su caso, el ítem 5 de abajo
No. de solicitud internacional : PCT/US05/36275	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) : 11 Octubre 2002 (11.10.2005)
Fecha de prioridad (la más antigua)(día/mes/año) : 18 Octubre 2004 (18.10.2004)	
Solicitante : BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo al Artículo 18. Una copia se transmite a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de ____ hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica previa citado en este reporte.

1. Bases del Informe

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional se ha realizado sobre las bases de :

☒ la solicitud Internacional en el idioma en el cual se presentó.

☐ una traducción de la solicitud internacional a _____, el cual es el idioma de traducción suministrado para las propuestas de a búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).

b. ☐ Con respecto a las secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos divulgadas en la solicitud internacional, ver bloque No I.

2. ☐ Algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (ver bloque No. II).

3. ☐ Falta de unidad de invención (ver bloque No. III).

4. Con respecto al título,

☒ el texto se aprueba según fue remitido por el solicitante.

☐ el texto ha sido establecido por esta Autoridad con la siguiente redacción:

5. Con respecto al resumen,

☒ el texto se aprueba según fue remitido por el solicitante.

☐ el texto ha sido establecido por esta Autoridad de conformidad con la regla 38.2(b) como aparece en bloque No IV. El solicitante puede presentar observaciones a esta Autoridad en el plazo de un mes a contar desde la fecha de expedición del presente informe de búsqueda Internacional, someter comentarios a esta Autoridad.

6. Con respecto a los dibujos,

a. la figura de los dibujos a publicar junto con el resumen de la Figura No. _____

☐ propuesta por el solicitante.

☐ Debido a que el solicitante fracasó en sugerir una figura.

☐ Debido a que esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☒ no debe publicarse ninguna figura con el resumen.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/US2005/36275

A. CLASIFICACIÓN DEL SUJETO MATERIA

IPC: C07D211/72 (2006.01), 215/16 (2006.01); A61K 51/04 (2006.01)

USPC: 546/155,296;424/1.65

De acuerdo a la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o a la clasificación nacional y a la IPC

B. CAMPOS INVESTIGADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguida por los símbolos de clasificación)

U.S.: 546/155,296;424/1.65

Documentación buscada diferente a la documentación mínima, a la extensión que tales documentos están incluidos en los campos buscados

NINGUNO

Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES

Categoría	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reivindicación No.
A	US 6,403,054 B1 (LIU) 11 de Junio 2002 (11.06.2002), ver el documento completo	1-18
A	US 5,087,440 A (CACHERIS et al) 11 de Febrero 1992 (11.02.1992), ver el documento completo	1-18



Documentos adicionales se enlistan en la continuación del bloque C



Ver documentos de la familia de patentes en el anexo

* Categorías especiales de los documentos citados

"A" documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera ser de particular relevancia.

"B" documento anterior publicado en o después de la fecha de presentación internacional.

"L" documento al cual puede arrojar dudas sobre la(s) reivindicación(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especifica)

"O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud, pero citado para entender el principio o teoría fundamental de la invención.

"X" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucre una etapa inventiva cuando el documento es considerado de manera aislada.

"Y" documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención involucre una etapa inventiva cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación sería obvia para una persona experimentada en la técnica.

"Z" documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional
22 Marzo 2006(22.03.2006)

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional
06ABRIL2006

Nombre y dirección de correspondencia de la ISA/
Mail Stop PCT, Atm. ISA/EUA
Comisionado para patentes
Apdo. postal 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No (571) 273-3201

Funcionario Autorizado
RUBRICA
Zinna Northington Davis
No. Telefono: 571-272-1600

FORMATO PCT/ISA/210(segunda hoja) (Enero 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
PAMELA MINGO
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P.O. BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference 10342 PCT	Date of mailing (day/month/year) 06 APR 2006
International application No. PCT/US05/36275	International filing date (day/month/year) 11 October 2005 (11.10.2005)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

 Filing of amendments and statement under Article 19:
 The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

 When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

 Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.32.70.

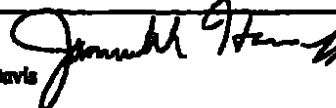
 For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.
2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
 - ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
 - ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.
4. **Reminders**
 Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

 The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

 Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

 In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

 See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1430 Alexandria, Virginia 22313-1430 Facsimile No. (571) 273-3201	Authorized officer  Zanna Northington Davis Telephone No. 571-272-1600
---	--

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

(See notes on accompanying sheet)

He
121

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 10342 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below	
International application No. PCT/US05/36275	International filing date (day/month/year) 11 October 2005 (11.10.2005)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 18 October 2004 (18.10.2004)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of _____ sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the Report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:



the international application in the language in which it was filed.



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

With regard to any nucleotide and/or amino acid sequences disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐

Unity of invention is lacking (See Box No. III)

4. ☐

With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. ☐

With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. ☐

With regard to the drawings,

a. ☐

the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant.



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☒

none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/36275

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: C07D 311/72(2006.01); 315/16(2006.01); A61K 51/04(2006.01)

USPC: 546/155,296; 424/1.65

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 546/155, 296; 424/1.65

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
NONEElectronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6,403,054 B1 (LIU) 11 June 2002 (11.06.2002), see entire document.	1-18
A	US 5,087,440 A (CACHERIS et al) 11 February 1992 (11.02.1992), see entire document.	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed



"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention



"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone



"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art



"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 March 2006 (22.03.2006)

Date of mailing of the international search report

06 APR 2006

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, AIA: ISA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1490

Alexandria, Virginia 22313-1490

Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer

Zhun Northington Davis

Telephone No. 571-272-1800

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

PATENT COOPERATION TREATY

INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

ANGELA MINGO
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P.O. BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Applicant's or agent's file reference 10342 PCT		Date of mailing (day/month/year) 06 APR 2006 FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
International application No. PCT/US05/36275	International filing date (day/month/year) 11 October 2005 (11.10.2005)	Priority date (day/month/year) 18 October 2004 (18.10.2004)
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC: C07D 211/72(2006.01); 215/16(2006.01); A61K 51/04(2006.01) USPC: 546/153, 296/124/1.65		
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- | | | |
|-------------------------------------|--------------|--|
| ☒ | Box No. I | Basis of the opinion |
| ☐ | Box No. II | Priority |
| ☐ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No. V | Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ | Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.6(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Assoc ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Date of completion of this opinion 22 March 2006 (22.03.2006)	Authorized officer Zinna Northington Davis Telephone No. 571-272-1600
---	--	---

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US05/36275

125
125

No. 1 Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

- ☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

- ☐ on paper
☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing

- ☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in electronic form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US03/36275

1221
126

No. V Reasoned statement under Rule 43 Abs.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

I. Statement

Novelty (N)

Claims 1-18 YES

Claims NONE NO

Inventive step (IS)

Claims 1-18 YES

Claims NONE NO

Industrial applicability (IA)

Claims 1-18 YES

Claims NONE NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-18 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest the instant invention.

Claims 1-18 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

DE:
LA AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCT

Para:
Pamela Mingo
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
APARTADO POSTAL 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

OPINION ESCRITA DE LA ADMINISTRACION ENCARGADA
DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL
(Regla 43 bis.1 del PCT)

Fecha de envío
(día/mes/año): ver formato PCT/ISA/210 (segunda hoja)

Referencia de archivo del solicitante o apoderado:
10342 PCT

PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN
Ver párrafo 2 abajo

No. de solicitud internacional:
PCT/US05/36275

Fecha de presentación internacional
(día/mes/año): 11 de Octubre 2005
(11.10.2005)

Fecha de prioridad (día/mes/año):
18 Octubre 2004
(18.10.2004)

Clasificación de Patente Internacional (IPC) o clasificación nacional o IPC:
IPC: C07D 211/72(2006.01), 215/16(2006.01); A61K 51/04(2006.01)
USPC: 546/155.296;424/1.65

Solicitante:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. Este reporte contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes ítems:

- ☒ Bloque I Bases de la opinión
- ☐ Bloque II Prioridad
- ☐ Bloque III No se establece opinión con respecto a novedad, paso o etapa inventiva y aplicabilidad industrial
- ☐ Bloque IV Carencia de unidad de la invención
- ☒ Bloque V Declaración justificada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración
- ☐ Bloque VI Ciertos documentos citados
- ☐ Bloque VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
- ☐ Bloque VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

2. CONTINUACIÓN DE LA TRAMITACIÓN

Si se hace una petición de examen preliminar internacional, esta opinión se considerará como una opinión escrita de la Administración encargada del examen preliminar internacional ("IPEA") salvo en aquellos casos en los que el solicitante elija una Administración distinta a esta, y la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional según lo previsto en la Regla 88.1bis(b) que las opiniones escritas de esta Administración encargada de la búsqueda internacional no serán consideradas como tales.

Si esta opinión es, como se indica más arriba, considerada como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a que presente ante la IPEA una respuesta por escrito junto con modificaciones, en su caso, antes de la expiración del plazo de 3 meses a contar desde la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes de la expiración del plazo de 22 meses a contar desde la fecha de prioridad, aplicándose el plazo que expire más tarde.

Para otras opciones, ver el formato PCT/ISA/220

3. Para más detalles, ver las notas del formato PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correspondencia de la ISA/US
Mail Stop PCT, Ann: ISA/US
Comisionado para Patentes
Apartado Postal 1450
Alejandría, Virginia 22313-1450
No. Facsimil (571) 273-3201

Fecha de terminación de esta
opinión
22 de Marzo 2006 (22.03.2006)

Funcionario Autorizado:
Zinna Northington Davis
No. telefónico: 571-272-1600

RUBRICA

128

**OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

**No. de solicitud Internacional
PCT/US05/36275**

BLOQUE No I. Bases de la opinión

1. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional se ha realizado sobre las bases de :

☒ la solicitud Internacional en el idioma en el cual se presentó.

☐ una traducción de la solicitud internacional a _____, el cual es el idioma de traducción suministrado para las propuestas de a búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).

2. En lo que se refiere a las secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos divulgadas en la solicitud Internacional y necesarias para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido sobre la base de:

a. Tipo de material:

☐ una lista de secuencias

☐ tabla(s) relativa a la lista de secuencias

b. Formato del material:

☐ por escrito

☐ en soporte legible por ordenador

c. Fecha de presentación/entrega:

☐ contenido en la solicitud internacional tal y como se presentó

☐ presentado junto con la solicitud internacional en formato legible por ordenador

☐ presentado posteriormente a esta Administración a los fines de la búsqueda

3. ☐ Además, en caso de que se haya presentado más de una versión o copia de una lista de secuencias y/o tabla relacionada con ella, se ha entregado la declaración requerida de que la información contenida en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a la de la solicitud tal y como se presentó o no va más allá de lo presentado inicialmente.

4. Comentarios adicionales:

128
129

**OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

**No. de solicitud Internacional
PCT/US05/36275**

**BLOQUE NoV. Declaración justificada bajo la Regla 43 bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, etapa
inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración**

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	<u>1-18</u>	SI
	Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	NO
Etapa inventiva (IS)	Reivindicaciones	<u>1-18</u>	SI
	Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	NO
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones	<u>1-18</u>	SI
	Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	NO

2. Citas y explicaciones

Las reivindicaciones 1-18 cumplen con el criterio establecido en el Artículo 33(2)-(3), debido a que el estado previo de la técnica no enseña o sugiere bastante la invención instantánea.

Las reivindicaciones 1-18 cumplen con el criterio establecido en el Artículo 33(4), y de esta forma la aplicabilidad industrial debido a que la materia-objeto reivindicada puede ser realizada o utilizada en la industria.

128
130

0	Para uso de la Oficina receptora únicamente	
0-1	Solicitud internacional No.	
0-2	Fecha de presentación internacional	
0-3	Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud internacional PCT"	
0-4	Forma - PCT/RO/101 PCT Petitorio	
0-4-1	Uso preparado	PCT-SAFE [modo EASY] Versión 3.50 (actualizado 0002.173)
0-5	Petición El abajo firmante pide que la presente Solicitud internacional sea tramitada de conformidad con el Tratado de Cooperación de Patentes	
0-6	Oficina Receptora (especificada por el Solicitante)	Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos de América (USPTO) (RO/US)
0-7	Referencia al expediente del solicitante o mandatario	10342 PCT
I	Título de la invención	COMPUESTOS PARA LA PERFUSION DE IMÁGENES POR PERFUSION
II	Solicitante	
II-1	Esta persona es:	Solicitante únicamente
II-2	Solicitante para:	Todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América
II-4	Nombre	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-5	Dirección:	Route 206 y ProvinceLine Road Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América US
II-6	Estado de nacionalidad	US
II-7	Estado de domicilio	609-252-4000
II-8	No. de Teléfono	609-252-4526
II-9	No. de Facsímil	
III-1	Solicitante y/o inventor	
III-1-1	Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-1-2	Solicitante para:	Todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América
III-1-4	Nombre (APPELLIDO, Nombre)	PUROHIT, Ajay
III-1-5	Dirección:	33 Country Village Lane Sudbury, Massachusetts 01776 Estados Unidos de América US
III-1-6	Estado de nacionalidad	US
III-1-7	Estado de domicilio	US

131

III-2	Solicitante y/o inventor	Solicitante e inventor
III-2-1	Esta persona es:	Todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América
III-2-2	Solicitante para	CASEBIR, David S.
III-2-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	161 Ember Lane
III-2-5	Dirección:	Carlisle, Massachusetts 01741
III-2-6	Estado de nacionalidad	Estados Unidos de América
III-2-7	Estado de domicilio	US
IV-1	Mandatario o representante común; o dirección para la correspondencia La persona identificada abajo es por la presente/ha sido designada para actuar en nombre del/de los solicitante (s) ante las Autoridades competentes:	Mandatario
IV-1-1	Nombre(Apellido, nombre)	MINGO, Pamela
IV-1-2	Dirección:	Bristol-Myers Squibb Company Apartado Postal 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América
IV-1-3	No. Teléfono	203-677-7669
IV-1-4	No. de Facsimil	203-677-6900
IV-1-5	E-mail	pamela.mingo@bms.com
IV-1-6	No de registro del agente	48,256
IV-2	Mandatario (s) Adicional	Mandatario (s) adicional con la misma dirección del primer mandatario nombrado
IV-2-1	Nombre (s)	BABAJKO, Suzanne E. (32,880); BAXAM, Deanna L. (45,266); BERGEN, Briana C. (39,123); BOGIE, Terence J. (44,544); COHEN, Jacqueline M. (51,574); D'AMICO, Stephen C. (46,652); DAVIS, Stephen B. (26,693); DUNCAN, Laurelee A. (44,096); DUNCAN, Sammy G. (46,675); GIBBONS, Mauren S. (44,121); GOLIAN, Paul D. (42,591); GREENBLATT, Gary (47,609); KILCOYNE, John (33,100); KORSEN, Elliott (32,705); KRIEGER, Stuart (28,731); LAMERDIN, John A. (44,858); O'BRIEN, Maureen P. (42,043); PARLET Nickki L. (44,996);

(SD)
132

		PROVOOST, Jonathan N. (44,292); RODNEY, Burton (22,076); SCHMIDT, Richard (31,301); SHER, Audrey F. (39,024); SUN, Jing (45,914); VANATTEN, MaryK. (39,408); WANG, Joseph C. (44,391); WILLE, Louis J. (32,954); WINSLOW, Anastasia P. (40,875); ALGIERI, Aldo, (31,697); CHIN, JenniferT. (47,487); EPPERSON, James (52,867); MAKUJINA, Shah (41,174); RYAN, Richard, P. (30,491); VOLLES, Warren (33,810);
V	DESIGNACIONES	
V-1	La presentación de esta petición se constituye bajo la regla 45(a), la designación de todos los Estados Contratantes de acuerdo al PCT en la fecha de presentación internacional, para la concesión de todos los tipos de protección disponibles y, en donde sean aplicables, para la concesión de ambas patentes regional y nacional	
VI-1	Reivindicación de prioridad de la solicitud regional anterior	
VI-1-1	Fecha de presentación	18 de Octubre 2004 (18.10.2004)
VI-1-2	Número	60/619,678
VI-1-3	País	US
VI-2	Petición del documento de prioridad La Oficina receptora es solicitada para preparar y enviar a la Oficina Internacional una copia del certificado de la solicitud (es) anterior (es) identificadas abajo como ítema:	VI-1
VII-1	Autoridad encargada de la búsqueda Internacional	Oficina de Marcas y Patentes de Estados Unidos de América (USPTO) (ISA/US)
VII-2	Petición para que se utilicen los resultados de la búsqueda anterior; referencia a esa búsqueda	
VII-2-1	Fecha	05 de Octubre 2005 (05.10.2005)
VII-2-2	Número	DESCONOCIDO-ver carta vinculada a la petición de resultados de búsqueda de la solicitud anterior
VII-2-3	País (u Oficina regional)	US

131
133

		PROVOOST, Jonathan N. (44,292); RODNEY, Burton (22,076); SCHMIDT, Richard (31,301); SHER, Audrey F. (39,024); SUN, Jing (45,914); VANATTEN, MaryK. (39,408); WANG, Joseph C. (44,391); WILLE, Louis J. (32,954); WINSLOW, Anastasia P. (40,875); ALGIERI, Aldo, (31,697); CHIN, JenniferT. (47,487); EPPERSON, James (52,867); MAKUJINA, Shah (41,174); RYAN, Richard, P. (30,491); VOLLES, Warren (33,810);
V	DESIGNACIONES	
V-1	La presentación de esta petición se constituye bajo la regla 45(a), la designación de todos los Estados Contratantes de acuerdo al PCT en la fecha de presentación internacional, para la concesión de todos los tipos de protección disponibles y, en donde sean aplicables, para la concesión de ambas patentes regional y nacional	
VI-1	Reivindicación de prioridad de la solicitud regional anterior	
VI-1-1	Fecha de presentación	18 de Octubre 2004 (18.10.2004)
VI-1-2	Número	60/619,678
VI-1-3	País	US
VI-2	Petición del documento de prioridad La Oficina receptora es solicitada para preparar y enviar a la Oficina Internacional una copia del certificado de la solicitud (es) anterior (es) identificadas abajo como items:	VI-1
VII-1	Autoridad encargada de la búsqueda Internacional	Oficina de Marcas y Patentes de Estados Unidos de América (USPTO) (ISA/US)
VII-2	Petición para que se utilicen los resultados de la búsqueda anterior; referencia a esa búsqueda	
VII-2-1	Fecha	05 de Octubre 2005 (05.10.2005)
VII-2-2	Número	DESCONOCIDO-ver carta vinculada a la petición de resultados de búsqueda de la solicitud anterior
VII-2-3	País (u Oficina regional)	US

132
134

VIII	Declaraciones	Número de declaraciones	
VIII-1	Declaración sobre la identidad del inventor	-	
VIII-2	Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, para solicitar y que le sea concedida una patente	1	
VIII-3	Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior	1	
VIII-4	Declaración del estado de calidad del inventor (solo para los propósitos de la designación de los Estados Unidos de América)	-	
VIII-5	Declaración sobre las divulgaciones no perjudiciales o las excepciones a la falta de novedad	-	

173
135

VIII-2-1	Declaración: Tiene derecho a solicitar y que le sea concedida una patente Declaración sobre el derecho del solicitante en la fecha de presentación internacional, para solicitar y que le sea concedida una patente (Reglas 4.17 (ii) y 51 bis. (a)(ii)). En el caso en donde la declaración bajo la regla 4.17 (iv) no sea apropiada: Nombre (APELLIDO, Nombre)	En relación a esta solicitud Internacional BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY es autorizado para solicitar y que le sea concedida una patente en virtud de lo siguiente:
VIII-2-1 (iv)		una asignación de PUROHIT, Ajay para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 13 de Enero 2005 (13.01.2005)
VIII-2-1 (iv)		una asignación de CASEBIER, David S. para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 13 de Enero 2005 (13.01.2005)
VIII-2-1 (ix)	Esta declaración es hecha para los propósitos de:	Todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de América

1321
136

VIII-3-1	Declaración: Tiene derecho a la prioridad de reivindicación. Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, para reivindicar la prioridad de la solicitud más antigua especificada abajo, en donde el solicitante, no es el solicitante quién presentó la primera solicitud ó donde el nombre del solicitante ha sido cambiado, desde que se presentó la solicitud más antigua (Reglas 4.17 - (iii) y 51 bis. (a)(iii)). Nombre:	En relación a esta solicitud Internacional BRISTOL-MYERS SQUIBB CONMPANY Es autorizado para reivindicar la prioridad de la solicitud anterior No. 60/619,678 en virtud de lo siguiente:
VIII-3-1 (iv)		una asignación de PUROHIT, Ajay para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY , con fecha 13 de Enero 2005 (13.01.2005)
VIII-3-1 (iv)		una asignación de CASEBIER, David S. para BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY , con fecha 13 de Enero 2005 (13.01.2005)
VIII-3-1 (ix)	Esta declaración es hecha para los propósitos de:	Todas las designaciones AF: (BW GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW), EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM), EP: (AT BE BG CH&LI CY, CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR), OA (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ MZ NA NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW

238
137

IX	Lista de verificación	Número de hojas	Archivo (s) electrónico anexo
IX-1	Petitorio (incluidas las hojas de declaración)	8	✓
IX-2	Descripción	39	-
IX-3	Reivindicaciones	5	-
IX-4	Resumen	1	✓
IX-5	Figuras	0	-
IX-7	TOTAL	53	
	Ítems adjuntados	Documento (s) escrito anexo	Archivo (s) electrónico anexo
IX-8	Hoja de cálculos de tasas	✓	-
		✓	-
IX-17	PCT-SAFE medio físico	-	✓
IX-18	Otra	Carta para la petición de resultados de búsqueda de la solicitud anterior	
IX-18	Otra	Tarjeta postal devuelta	
IX-19	Figura de los dibujos que deben acompañar el resumen		
IX-20	Idioma de la presentación de solicitud Internacional	Inglés	
X-1	Firma del solicitante o del mandatario o del representante común	RUBRICA MINGO, Pamela	
X-1-1	Nombre		
X-1-2	Nombre del firmante		
X-1-3	Calidad		

PARA USO EXCLUSIVO DE LA OFICINA RECEPTORA

10-1	Fecha actual de recepción de la pretendida solicitud internacional	
10-2	Figuras:	
10-2-1	Recibidos	
10-2-2	No recibidos	
10-3	Fecha rectificada actual de recepción en razón de la percepción ulterior pero dentro del plazo de documentos o dibujos que completen la pretendida solicitud internacional	
10-4	Fecha de recepción dentro del plazo de las correcciones requeridas bajo el artículo 11(2) del PCT	
10-5	Autoridad de la búsqueda internacional	ISA/US
10-6	Transmisión de la copia de búsqueda diferida hasta que se pague la tasa de búsqueda	

136
138

PARA EXCLUSIVO DE LA OFICINA RECEPTORA

11-1	Fecha de recepción de la copia del disco por la Oficina Internacional	
------	---	--

139

PCT/US2005/036275

VII-2-1	Declaration Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(ii)). In a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: None (LAST, First)	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VII-2-1(v)		an assignment from PUNJIT, Ajay to BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY, dated 13 January 2005 (13.01.2005)
VII-2-1(v)		an assignment from CASSEIER, David S. to BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY, dated 13 January 2005 (13.01.2005)
VII-2-1(x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

128
140

PCT/US2005/036275

VII-8-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(a) and 61bis.1(a)(ii)) Name	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 60/619,678 by virtue of the following:
VII-8-1(i) v)		an assignment from FURCHITT, Ajay to BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY, dated 13 January 2005 (13.01.2005)
VII-8-1(i) v)		an assignment from CASSENER, David S. to BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY, dated 13 January 2005 (13.01.2005)
VII-8-1(j) x)	This declaration is made for the purpose of:	AP: (BW GR GN KE LS NW NE NA SO SL SX TZ UG XH XW); EA: (AM AE BY EG KE MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CHALI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IN IS IT LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CN GA GW GQ GW ML MR NE SN TD TG); AN AG AL AM AT AU AE BA BB BG BR BW BY BE CA CHALI CN CO CR CU CZ DE DK DM DS EC EE EG ES FI GB GD GE GH GN HR HU ID IL IN IS JP KE KG KM KP KR KN LC LK LA LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW NX NE NA NG NI NO NE ON PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SM SY TJ TM TN TR TT TZ UA UB UC VC VE VU ZA ZH ZW

184
141**APOSTILLE**

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: The United States of America

THIS PUBLIC DOCUMENT

2. has been signed by NANCY S. TUROVER

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC

4. in the State of Connecticut for the term of March 1, 2003 to February 28, 2008

CERTIFIED

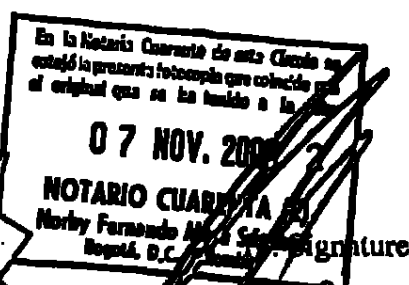
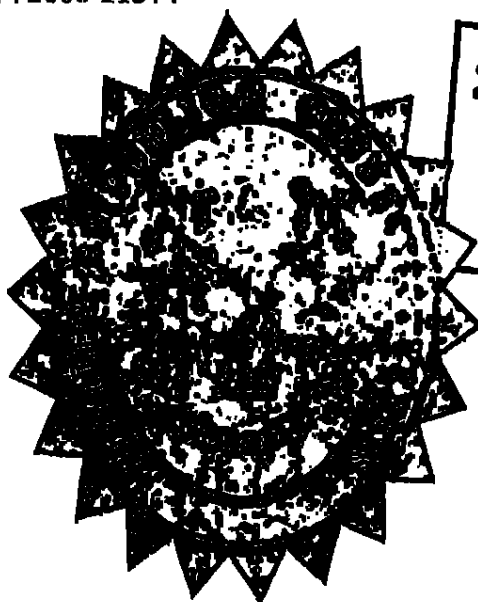
5. at Hartford, Connecticut

6. on September 14, 2006

7. by SUSAN BYSIEWICZ Secretary of the State of Connecticut

8. Number : 2006-11374

9. Seal :



Secretary of the State

142140

PH7392 CO
BMS-272

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de
personalmente compareció ante mí

On this 16th day of Sept. of 2006 personally
appeared before me

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior
documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él
(ella) es

Richard P. Ryan, Ph.D., J.D.
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument who being by me duly
sworn did depose and say that he (she) is the

de Bristol-Myers Squibb Pharma Company

Senior Patent Counsel
of Bristol-Myers Squibb Pharma Company

Sociedad legalmente constituida para un periodo de
duración que aún no ha terminado; que el declarante está
autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que
el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y
representación de la expresada compañía, es el sello oficial
de ella; y que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del objeto social de la
sociedad.

Which is legally constituted for a term not yet expired, that
deponent is authorized by said Company to confer this
Power of Attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said Corporation is
the corporate seal thereof; and that the purpose for which
this instrument is granted is included within the corporate
purpose of company.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las
pruebas de la existencia de la sociedad.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the
documents that prove the existence of the company.

Estado de
con fecha

State of ~~CONNECTICUT~~ DELAWARE
under date of 10/2/01

y que quien confiere el presente poder es su representante.

and that he (she) who grants the present power of attorney
is its Representative.

Notario Público (sello)

Nancy S. Turower
NANCY S. TUROWER
NOTARY PUBLIC

MY COMMISSION EXPIRES FEB. 28, 2008

NOTARIAL SEAL
NATURAL

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de
compareció(eron) ante mí

On this day of
personally appeared before me

a quien (es) conozco y me consta que es(edn) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede y
quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

who is(are) known to me and who
the foregoing document and he (they) declare he (they)
grant(s) the document for the uses and purposes therein
expressed.

Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

En la Notaría Cuarenta de esta Ciudad se
cotizó y presenta fotocopia que coincide con
el original que se ha tenido a la vista.
07 NOV. 2008
NOTARIO CUARENTA
Norby Fernando Mora Sandoval
Bogotá, D.C., Colombia

Brigard & Castro
BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros) Bristol-Myers Squibb Pharma Company

domiciliado(s) en P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000, Estados Unidos de América

Nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recibir de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, marcas comerciales, nombres comerciales, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todas las pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

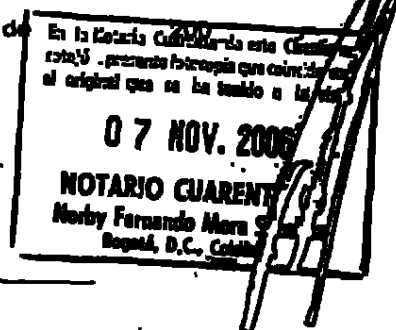
Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mí (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistirse, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 18-88 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de

Firma

Nombre
Cargo



POWER OF ATTORNEY

I (We) Bristol-Myers Squibb Pharma Company

domiciled in P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000, United States of America

Hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENT and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainment of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and records of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm deed, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitution. At the same time I (We) hereby appoint JUAN PABLO CADENA SARMIENT and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO domiciled in Carrera 7 No. 18-88, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in WALLINGFORD, CT USA

this 6th day of Sept 2006

Signature Richard P. Ryan

Name
Title Richard P. Ryan, Ph.D., J.D.
Senior Patent Counsel

144/242

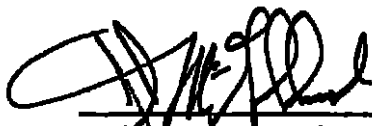
CERTIFICATION

The undersigned, being the Vice President of Bristol-Myers Squibb Pharma Company, hereby designates:

Suzanne B. Babajko
Briana C. Bergen
Stephen B. Davis
John M. Kilcoyne
Maureen P. O'Brien
Richard P. Ryan
Louis Wille

(a) to present to the Patent, Trademark, Copyright and similar Government Offices of all countries or to any competent authority, all original, divisional, continuation and reissue applications, petitions and request in the name of Bristol-Myers Squibb Pharma Company and its subsidiary companies, for letters patent for inventions, utility models, industrial models and designs and improvements or additions thereof, trademarks and copyrights; (b) to initiate and prosecute oppositions and appeals; (c) to appear before all officers duly authorized, all Ministers, Bureaus, Clerk's Offices and Commissions or Commissioners that may be necessary; (d) to sign and approve on behalf of this corporation all documents and powers of attorney which judgment of the authorized individuals may be necessary or desirable to carry out the powers hereby conferred; (e) to request all proceedings; (f) to pay over or withdraw all taxes, obtain receipts therefor and give discharge; (g) to withdraw applications and all documents relating thereto; (h) to commence proceedings against infringers and assure the defense in infringement actions; and (i) generally to do all that in the judgment of the authorized individual may be necessary to secure granting of the privileges above-mentioned.

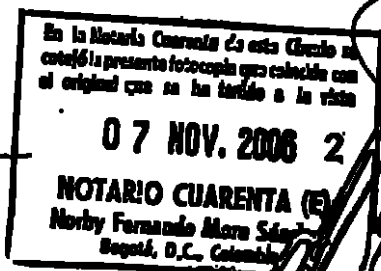
IN WITNESS WHEREOF, I have placed my hand and caused the seal of the Company to be affixed hereto on this 28th day of June 2005.



John L. McGoldrick
Vice President



Sandra Leung
Secretary



145 / 143

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por Bristol-Myers Squibb Pharma Company, domiciliada en Casilla Postal 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000, Estados Unidos de América.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

ESTE DOCUMENTO PUBLICO

2. Ha sido firmado por **NANCY S. TUROVER**

3. actuando en capacidad de **NOTARIO PUBLICO**

4. en el Estado de Connecticut por el periodo de marzo 1 de 2003 a febrero 28 de 2008

CERTIFICADO

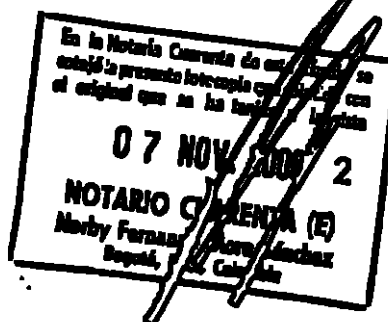
5. en Hartford, Connecticut

6. en Septiembre 14, 2006

7. por **SUSAN BYSIEWICZ** Secretaria de Estado de Connecticut

8. Número: 2006-11374

9. Sello:



10. Firma

(Firma)

Secretario de Estado

146/427

CERTIFICACION

El suscrito, siendo vicepresidente de Bristol-Myers Squibb Pharma Company, por la presente designa a:

Suzanne E. Babajko
Briana C. Bergen
Stephen B. Davis
John M. Kilcoyne
Maureen P. O'Brien
Richard P. Ryan
Louise Wille

(a) a presentar en la oficina de patentes, marcas y derechos de auto y oficinas gubernamentales similares de todos los países o ante cualquier autoridad competente, todas las solicitudes originales, divisionales, continuaciones, continuaciones parciales, peticiones y requerimientos a nombre de Bristol-Myers Squibb Pharma y sus compañías subsidiarias, para patentes, modelos de utilidad, modelos industriales y diseños y mejoras o adiciones de los mismos, marcas y derechos de autor; (b) a iniciar y procesar oposiciones y recursos; (c) a aparecer ante todos los funcionarios debidamente autorizados, todos los Ministerios, Oficinas, Oficinas de Funcionarios y comisiones o comisionados que pueda ser necesario; (d) a firmar y aprobar a nombre de esta corporación todos los documentos y poderes que a juicio de los individuos autorizados puedan ser necesarios o deseables para ejercer los poderes aquí conferidos; (e) a solicitar todas las ganancias; (f) a pagar o retirar todos los impuestos, obtener recibos por los mismos y dar el descargo; (g) retirar solicitudes y todos los documentos relacionados con estas; (h) iniciar procedimientos contra infractores y asegurar la defensa de acciones de infracción; y (i) generalmente hacer todo lo que a juicio del individuo autorizado sea necesario para asegurar la concesión de los privilegios arriba mencionados.

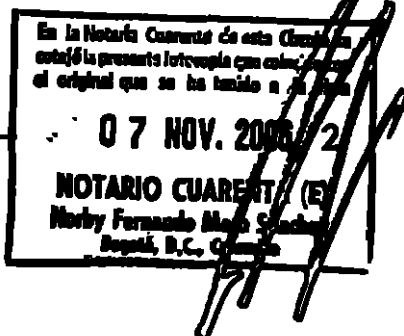
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he puesto mi firma y hecho que el sello de la oficina sea fijado al presente este 28 de junio de 2005.

(Firma)

John L. McGoldric
Vicepresidente

(Firma)

Sandra Leung
Secretaria





No. 07-037886-00000-0000

Fecha: 2007-04-17 18:22:40 Dep. 2020 NUECREACION
Trib. 11 PATENTE/II Eje: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 144



ustria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Abudio M. Neiva Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

148

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 146

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	07 37988
	Solicitud internacional	PCT/US2005/036275
	Fecha inicio fase nacional	18/06/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	3345
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

16 JUL 2007


CLARA C. DE JAÍMES
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E)

adpa11